



GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE  
HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR

# FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR

Guía de práctica clínica

# FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN EL TRATAMIENTO DE LA EICR

Guía de práctica clínica

Esta Guía de práctica clínica para la fotoaféresis extracorpórea en el tratamiento de la EICR ha sido realizada por GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular) y cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia



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

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

Diseño, Composición y Maquetación:  
Treelogy Medical Marketing S.L. (2019)

Impreso en España / Printed in Spain

ISBN: 978-84-09-09563-6  
Depósito Legal: M-9622-2019

## COORDINADOR

### **Dr. Carlos Solano Vercet**

*Jefe de Servicio de Hematología, Catedrático de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia*

## AUTORES

### **Dra. Leyre Bento de Miguel**

*Médico Especialista en Hematología. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca*

### **Dr. José Luis Bueno Cabrera**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Unidad de Hemoterapia y Aféresis Terapéutica, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid*

### **Dr. Joan Cid Vidal**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctor en Medicina y Cirugía. Hospital Clínic, Barcelona*

### **Dra. Rosa Goterris Viciado**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valencia*

### **Dr. Manuel Jurado Chacón**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctor en Medicina. Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

### **Dra. Lucía López-Corral**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctora en Medicina, Profesora Asociada de la USAL. Hospital Clínico Universitario de Salamanca*

### **Dra. Olga López-Villar**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctora en Medicina. Servicio de Transfusión, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Salamanca*

**Dra. Mi Kwon**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

**Dra. M<sup>a</sup> Carmen Martínez Muñoz**

*Hematólogo Consultor Senior, Profesora Asociada, Doctora en Hematología. Hospital Clínic, Barcelona*

**Dra. Ariadna Pérez Martínez**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Valencia*

**Dr. Carlos Solano Vercet**

*Jefe de Servicio de Hematología, Catedrático de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia*

**Dra. María Suárez-Lledó**

*Médico Especialista en Hematología. Hospital Clínic, Barcelona*

**GRUPO DE REDACTORES PARA ASPECTOS PEDIÁTRICOS**

**Dra. Marta González Vicent**

*Médico Especialista en Hematología Pediátrica, Doctora por la Universidad Autónoma de Madrid. Unidad de Trasplante Hematopoyético, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid*

**Dr. José María Fernández Navarro**

*Médico Especialista en Oncología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia*

**Dra. Marta Rodríguez Aliberas**

*Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Banc de Sang i Teixits (BST), Centro Vall d'Hebron.*

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....  | 9  |
| <i>Dr. Carlos Solano</i>  |    |
| <b>2. ASPECTOS TÉCNICOS DE LA FEC</b> .....                                     | 12 |
| <i>Dra. Rosa Goterris y Dr. José Luis Bueno</i>                                 |    |
| <b>2.1. EQUIPOS DISPONIBLES</b> .....   | 13 |
| 2.1.1. SISTEMAS ON-LINE .....   | 13 |
| 2.1.2. SISTEMAS OFF-LINE .....  | 14 |
| <b>2.2. ESTERILIDAD Y SISTEMAS ABIERTOS O CERRADOS</b> .....                    | 15 |
| <b>2.3. MÉTODOS UTILIZADOS EN LOS EQUIPOS DE<br/>        INACTIVACIÓN</b> ..... | 17 |
| <b>3. METODOLOGÍA</b> .....   | 19 |
| <i>Dra. Rosa Goterris y Dr. José Luis Bueno</i>                                 |    |
| <b>3.1. DEFINICIÓN DE CICLO DE TRATAMIENTO</b> .....                            | 19 |
| 3.1.1. SISTEMAS ON-LINE .....   | 19 |
| 3.1.2. SISTEMAS OFF-LINE .....  | 19 |
| <b>3.2. VÍA DE ACCESO VENOSO</b> .....  | 19 |
| 3.2.1. ACCESO VENOSO PERIFÉRICO .....   | 19 |
| 3.2.2. ACCESO POR CATÉTER VENOSO CENTRAL .....                                  | 20 |
| 3.2.3. ACCESO POR PORT-A-CATH .....   | 22 |
| 3.2.4. RECOMENDACIÓN .....  | 22 |
| <b>3.3. VOLUMEN PROCESADO</b> .....   | 22 |
| <b>3.4. CEBADO DEL EQUIPO CON CONCENTRADO DE<br/>        HEMATÍES</b> .....     | 23 |
| 3.4.1. INDICACIÓN PARA EL CEBADO CON CONCENTRADO DE<br>HEMATÍES .....           | 23 |
| 3.4.2. COMPONENTE SANGUÍNEO PARA EL CEBADO .....                                | 24 |

|  |    |
|--|----|
| <b>3.5. TIPO DE ANTICOAGULANTE Y PREVENCIÓN DE LA HIPOCALCEMIA</b> .....   | 24 |
| 3.5.1. ANTICOAGULACIÓN .....   | 24 |
| 3.5.2. TOXICIDAD DEL CITRATO.....  | 25 |
| 3.5.3. EFECTOS ADVERSOS DE ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA .....  | 26 |
| <b>3.6. CRITERIOS ANALÍTICOS MÍNIMOS PARA INICIAR EL TRATAMIENTO</b> .....   | 27 |
| <b>3.7. OBJETIVO DE NÚMERO MÍNIMO DE CÉLULAS A TRATAR</b> .....  | 27 |
| <b>3.8. PROCESO DE ILUMINACIÓN</b> .....   | 29 |
| <b>3.9. CONTROL DE CALIDAD DEL PROCEDIMIENTO</b> .....   | 29 |
| 3.9.1. ESTERILIDAD .....   | 29 |
| 3.9.2. VALIDACIÓN .....  | 30 |
| <b>3.10. OTRAS MODALIDADES DE FEC</b> .....  | 31 |
| 3.10.1. MINI-FEC.....  | 31 |
| 3.10.2. INFUSIÓN EN DIFERIDO. CRIOPRESERVACIÓN.....  | 31 |
| <b>4. INDICACIONES DE FEC, ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN EICR AGUDA</b> .....   | 33 |
| <i>Dra. Lucía López-Corral, Dra. Carmen Martínez, Dra. María Suárez-Lledó, Dra. Ariadna Pérez, Dra. Leyre Bento, Dr. Joan Cid, Dra. Mi Kwon, Dr. Carlos Solano</i> |    |
| <b>4.1. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA Y LAS GUÍAS CLÍNICAS / CONSENSOS</b> .....   | 33 |
| 4.1.1. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA.....  | 33 |
| 4.1.2. REVISIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS / CONSENSOS.....   | 37 |
| <b>4.2. INDICACIONES DE FEC EN EICR AGUDA. RECOMENDACIONES</b> .....   | 41 |

|  |    |
|--|----|
| <b>4.3. ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FEC EN EICR AGUDA</b> ..... | 41 |
| 4.3.1. <i>ESQUEMA DE TRATAMIENTO</i> .....   | 41 |
| 4.3.2. <i>CRITERIOS DE GRADACIÓN DE LA EICR AGUDA</i> .....  | 42 |
| 4.3.3. <i>DEFINICIÓN DE RESPUESTA</i> .....  | 44 |
| 4.3.4. <i>MOMENTOS DE VALORACIÓN Y MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON FEC EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA</i> ... | 44 |
| 4.3.5. <i>RECOMENDACIONES SOBRE LA REDUCCIÓN DE INMUNOSUPRESORES Y CORTICOTERAPIA CONCOMITANTES</i> .....  | 46 |

|  |    |
|--|----|
| <b>5. INDICACIONES DE FEC, ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN EICR CRÓNICA</b> .....   | 47 |
| <i>Dra. Mi Kwon, Dr. Joan Cid, Dra. Lucía López-Corral, Dra. María Suárez-Lledó, Dra. Ariadna Pérez, Dra. Carmen Martínez, Dr. Manuel Jurado</i> |    |

|  |    |
|--|----|
| <b>5.1. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA Y LAS GUÍAS CLÍNICAS/ CONSENSOS EN RELACIÓN AL ESQUEMA TERAPÉUTICO</b> ..... | 47 |
| 5.1.1. <i>REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA</i> .....  | 47 |
| 5.1.2. <i>CONSENSOS Y REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS</i> .....  | 48 |

|  |    |
|--|----|
| <b>5.2. INDICACIONES DE FEC EN EICR CRÓNICA. RECOMENDACIONES</b> ..... | 49 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| <b>5.3. ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FEC EN EICR CRÓNICA</b> .....    | 50 |
| 5.3.1. <i>ESQUEMA DE TRATAMIENTO</i> .....   | 50 |
| 5.3.2. <i>CRITERIOS DE GRADACIÓN DE LA EICR CRÓNICA</i> .....  | 50 |
| 5.3.3. <i>DEFINICIÓN DE RESPUESTA</i> .....  | 54 |
| 5.3.4. <i>MOMENTOS DE VALORACIÓN Y MODIFICACIÓN DEL PLAN TERAPÉUTICO EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA EN LA EICR CRÓNICA</i> ..... | 56 |
| 5.3.5. <i>BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA</i> .....   | 58 |

|  |    |
|--|----|
| <b>6. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS O RELATIVAS</b> .....                         | 59 |
| <i>Dr. Joan Cid, Dra. Olga López-Villar</i>                                      |    |
| <b>7. RECOMENDACIONES DURANTE Y POST-AFÉRESIS</b> .....                          | 60 |
| <i>Dra. Olga López-Villar, Dr. Joan Cid</i>                                      |    |
| <b>8. COMPLICACIONES</b> .....   | 62 |
| <i>Dra. Olga López-Villar, Dr. Joan Cid</i>                                      |    |
| <b>8.1. RELACIONADAS CON EL CATÉTER Y EL PROCEDIMIENTO</b> ....                  | 62 |
| <b>8.2. INFECCIONES</b> .....  | 62 |
| <b>8.3. CITOPENIAS</b> .....   | 63 |
| <b>8.4. ACTITUD EN CASO DE RECAÍDA DE LA HEMOPATÍA<br/>        DE BASE</b> ..... | 63 |
| <b>9. CUMPLIMIENTO DE ESTÁNDARES JACIE</b> .....                                 | 64 |
| <i>Dr. Joan Cid, Dra. Lucía López-Corral, Dra. Mi Kwon</i>                       |    |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....  | 66 |



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>ACD-A:</b>       | ácido cítrico - citrato sódico - dextrosa-A  |
| <b>Alo-TPH:</b>     | trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos   |
| <b>CD:</b>          | corticodependencia   |
| <b>CH:</b>          | concentrado de hematíes  |
| <b>CI:</b>          | corticointolerancia  |
| <b>CMN:</b>         | células mononucleares  |
| <b>CR:</b>          | corticorretractariedad   |
| <b>CVC:</b>         | catéter venoso central   |
| <b>EDF:</b>         | <i>European Dermatology Forum</i>  |
| <b>EE:</b>          | enfermedad estable   |
| <b>EICR:</b>        | enfermedad injerto contra receptor   |
| <b>EICRa:</b>       | enfermedad injerto contra receptor aguda   |
| <b>EICRc:</b>       | enfermedad injerto contra receptor crónica   |
| <b>EP:</b>          | enfermedad progresiva  |
| <b>FEC:</b>         | fotoquimioterapia extracorpórea, fotoaféresis extracorpórea, fotoinmunoquimioterapia extracorpórea, fotoaféresis |
| <b>GEA:</b>         | Grupo Español de Aféresis  |
| <b>GETH:</b>        | Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular   |
| <b>GI:</b>          | gastrointestinal   |
| <b>GPC:</b>         | Guía de Práctica Clínica   |
| <b>NIH:</b>         | Instituto Nacional de la Salud de Norteamérica   |
| <b>PICC:</b>        | catéteres venosos de inserción periférica  |
| <b>Ratio WB:AC:</b> | ratio entre sangre total y ACD en el circuito extracorpóreo  |
| <b>RC:</b>          | respuesta completa   |
| <b>RP:</b>          | respuesta parcial  |
| <b>TPH:</b>         | trasplante de progenitores hematopoyéticos   |
| <b>TSS:</b>         | <i>total skin score</i> (puntuación cutánea total)   |
| <b>UVA:</b>         | radiación ultravioleta-A   |
| <b>VEC:</b>         | volumen extracorpóreo  |
| <b>8-MOP:</b>       | 8-metoxaleno   |

## 1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad del injerto contra receptor (EICR) aguda (EICRa) y crónica (EICRc) son las causas principales de mortalidad y morbilidad precoz y tardía relacionada con el trasplante. La mortalidad se relaciona no solo con la propia EICR, sino también con efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores (especialmente los corticosteroides y los inhibidores de la calcineurina) utilizados como tratamiento de primera línea de esta complicación<sup>1,2</sup>.

La inmunosupresión sistémica aumenta la incidencia de infecciones, la recaída de la enfermedad de base y la toxicidad de órganos<sup>3-5</sup>. En pacientes pediátricos, a estas complicaciones se suma el efecto negativo sobre el crecimiento y el impacto en el desarrollo cognitivo y emocional.

Se han realizado importantes esfuerzos para identificar biomarcadores en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y la predicción de respuesta al tratamiento en EICR. Los resultados hasta la actualidad publicados son escasos, generados en su mayoría en instituciones individuales, y aún no se han validado en estudios prospectivos ni ensayos clínicos aleatorizados para introducirlos en la práctica clínica asistencial.

La fotoquimioterapia extracorpórea (FEC) es una terapia con un objetivo inmunomodulador basada en la recolección de células mononucleares (CMN) del paciente que son separadas del resto de componentes de la sangre mediante una máquina de aféresis y expuestas a radiación ultravioleta-A (UVA), en presencia de 8-metoxaleno [8-MOP] y posterior reinfusión de las células manipuladas. Este medicamento se une de forma covalente a las cadenas del ADN y a otros componentes celulares cuando se expone a luz UVA, provocando la apoptosis celular. Estas CMN son posteriormente reinfundidas, induciendo una respuesta inmune del paciente hacia las células dañadas, lo que se traduce en un efecto inmunomodulador clínicamente beneficioso para los pacientes<sup>6</sup>.

El mecanismo inmunomodulador parece debido a que la apoptosis celular provocaría una fagocitosis de restos apoptóticos por las células presentadoras de antígeno (monocitos circulantes que en contacto con la superficie plástica del equipo de aféresis verían favorecida su conversión a células dendríticas), facilitando su diferenciación a células dendríticas tolerogénicas con secreción de citocinas antiinflamatorias que inducirían aumento de linfocitos T reguladores y supresión de linfocitos T citotóxicos<sup>7,8</sup>.

Utilizada en clínica desde hace más de 30 años en el tratamiento de síndromes linfoproliferativos T cutáneos, su utilidad se ha generalizado a otras indicaciones<sup>9,10</sup>, principalmente al tratamiento del rechazo de injerto en trasplantes de órganos sólidos, así como en la EICR en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)<sup>11-13</sup>.

Sin embargo, la mayor parte de los estudios publicados son estudios retrospectivos, con criterios de tratamiento, monitorización y valoración de respuesta diferentes. Dado que no se dispone de evidencia de calidad, algunos miembros del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) y el Grupo Español de Aféresis (GEA) han organizado un grupo de trabajo de hematólogos con experiencia clínica en el diagnóstico, tratamiento y evaluación de la EICR y/o experiencia en la realización de aféresis clínica de centros españoles con elevada actividad de alo-TPH, con el fin de desarrollar una Guía de Práctica Clínica (GPC) de uso de FEC como tratamiento de pacientes con EICR.

## **METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA CLÍNICA**

1. Búsqueda y selección de la evidencia científica
2. Evaluación y síntesis de la evidencia científica
3. Formulación de las recomendaciones (escala de tres niveles: A, B o C) y de la calidad de la evidencia (escala de tres niveles: I, II o III), tal y como se detalla en la Tabla 1, basado en el consenso GRADE<sup>14</sup>
4. Revisión externa, discusión, eventual reformulación y acuerdo
5. Presentación de conclusiones en reunión GETH 2019 y edición de la GPC

Tabla 1.

| <b>Fuerza de las recomendaciones</b> |  |
|--------------------------------------|--|
| A                                    | Existe buena evidencia para respaldar o para rechazar el uso del procedimiento   |
| B                                    | Hay evidencia moderada para respaldar o para rechazar el uso del procedimiento   |
| C                                    | Hay evidencia pobre para apoyar el uso del procedimiento   |
| <b>Calidad de la evidencia</b>       |  |
| I                                    | Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorio, debidamente diseñado  |
| II                                   | Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios analíticos de cohorte o de casos controlados (preferiblemente de más de un centro), estudios de series de tiempo múltiples o de resultados dramáticos de experimentos no controlados |
| III                                  | Opiniones de autoridades respetadas basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos   |

## 2 ASPECTOS TÉCNICOS DE LA FEC

Los primeros procesos de fotoaféresis se realizaban tras la ingestión oral del paciente del 8-MOP, realizándose posteriormente la recolección de CMN y la iluminación *ex vivo*<sup>9</sup>. Actualmente, los diferentes métodos de FEC se realizan siguiendo cuatro pasos comunes:

1. Recolección de CMN mediante aféresis
2. Adición de 8-MOP directamente al producto mononuclear recolectado
3. Iluminación con luz UVA
4. Reinfusión del producto tratado al paciente

Atendiendo a la integridad de estos cuatro pasos, podemos clasificar los sistemas de FEC en dos tipos.

### *Sistemas on-line, one-step, integrados o continuos*

En estos procedimientos, la obtención de la capa mononuclear, la adición a esta del 8-MOP, la irradiación UVA de las células y su posterior reinfusión se realiza sin la desconexión entre el equipo y el paciente. Se considera un sistema integrado, con lo cual no puede existir error de administración del producto a otro paciente. Un sistema *on-line* no es sinónimo de sistema cerrado (ver más adelante).

### *Sistemas off-line, multi-step, no integrados o discontinuos*

En estos procedimientos, la obtención de la capa mononuclear la realiza un separador celular de flujo continuo o discontinuo (de forma similar a una recolección de CMN para progenitores hematopoyéticos). Una vez finalizada la recolección, el producto celular se separa del equipo con un sellador estéril y se transfiere mediante una conexión estéril o bajo campana de flujo laminar a un set de iluminación. La adición de 8-MOP se puede realizar en la bolsa de recogida celular o en la bolsa para la irradiación. Posteriormente, este set de iluminación que contiene la mezcla celular y el 8-MOP se introduce en el transiluminador y se procede a la irradiación UVA. Una vez finalizada la irradiación, se reinfunden las células tratadas al paciente utilizando un equipo de transfusión celular.

El 8-MOP debe tener una concentración en el producto de 20 µg/ml, que se consigue con la dilución recomendada del producto según cada transiluminador.

El paciente permanece separado de las células desde que finaliza la obtención de la capa mononuclear hasta su reinfusión, por lo que se considera un sistema en varios pasos o discontinuo.

Si todos los pasos se realizan utilizando un sellador estéril y bajo campana de flujo laminar, puede considerarse como un circuito cerrado, por lo que se considera estéril.

En comparación con los sistemas *on-line*, los sistemas *off-line* tienen el inconveniente de que, durante el procedimiento, puede ocurrir un error de administración del producto a un paciente diferente. Este error es factible, especialmente cuando se realizan varios tratamientos de FEC al mismo tiempo, ya que la manipulación del producto y la iluminación se realizan sin estar el paciente conectado al sistema. Por este motivo, estos sistemas deben ser realizados por personal con experiencia en la manipulación de productos celulares, estandarizando protocolos de seguridad similares a los establecidos para una transfusión cuando se va a realizar la infusión del producto de FEC.

---

## **2.1. EQUIPOS DISPONIBLES**

---

### **2.1.1. SISTEMAS ON-LINE**

Los sistemas *on-line* conocidos son los sistemas UVAR XTS® y CELLEX® Therakos®. Ambos equipos tienen la aprobación de la FDA y también el marcado CE de Europa, específicamente para FEC.

La ventaja de CELLEX® frente a UVAR XTS® es que permite realizar el tratamiento por medio de bipunción y flujo continuo, con lo cual el volumen extracorpóreo es menor y se pueden realizar procesos a pacientes con peso inferior a 40 kg para UVAR XTS® e inferior a 30 kg para CELLEX® (referido a procedimientos que no utilicen cebado del sistema antes de la conexión al paciente).

En adultos, cada día de tratamiento se procesan 1.500 ml de sangre total para obtener la capa mononuclear, tratarla y reinfundirla.

En los pacientes que puedan tolerar un mayor volumen extracorpóreo, tanto UVAR como CELLEX® permiten realizar el procedimiento de FEC mediante

unipunción (podría utilizarse en el caso de pacientes con un solo acceso venoso disponible)<sup>10</sup>.

Los procedimientos de FEC con estos sistemas tienen una media de duración de alrededor de 100 minutos si se realizan por bipunción con CELLEX®, de alrededor de 120 minutos por unipunción con CELLEX® o de alrededor de 170 minutos con UVAR XTS®<sup>15</sup>.

Este protocolo no exige realizar un recuento celular del producto para calcular el hematocrito (dato necesario para calcular el tiempo de fotoiluminación UVA), ya que con estos sistemas es un proceso automatizado por la propia máquina, aunque si se quiere conocer la cantidad de células tratadas y la eficiencia del procedimiento de recolección, es necesario realizarlo.

Al igual que con el sistema *off-line*, el 8-MOP debe tener una concentración en el producto de 20 µg/ml. El volumen de 8-MOP a inyectar en el producto es calculado por el propio separador celular. El 8-MOP que utiliza este sistema es Uvadex® (Therakos®) y es el único aprobado por la FDA y con marcado CE europeo para FEC específicamente.

### **2.1.2. SISTEMAS OFF-LINE**

En los sistemas *off-line*, la recolección de la capa mononuclear se realiza con los separadores celulares que se utilizan habitualmente para la obtención de CMN para un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): Spectra Optia® (Terumo BCT®), Amicus® (Fresenius Kabi®) y MCS plus® (Haemonetics®).

Los sistemas de fotoactivación (transiluminador UVA) son equipos independientes de las máquinas de aféresis. Los que están disponibles actualmente en nuestro país son: MacoGenic® (Macopharma®) y UVA PIT system® (MedTech Solutions®).

La duración de un procedimiento de FEC con estos sistemas depende del volumen de sangre que se decida procesar, que puede oscilar entre 80 minutos (si se procesa una volemia del paciente) y 180-200 minutos (si se procesan dos volemias). A este tiempo hay que añadir el tiempo de irradiación y reinfusión, que será de unos 20-30 minutos más.

Estos sistemas requieren realizar un recuento celular del producto, una vez recolectado por la máquina de aféresis, principalmente para determinar el hematocrito del mismo. Este dato es imprescindible para determinar el tiempo que precisa el transiluminador para realizar la irradiación. De forma paralela, el recuento celular del producto permite obtener otros datos,

como la eficiencia de recolección del separador celular y la cantidad y características de las células tratadas e infundidas a los pacientes.

Los separadores celulares antes mencionados tienen certificado CE y aprobación por la FDA para obtención de leucocitos y, recientemente, los transiluminadores UVA PIT system® y MacoGenic® han recibido certificado CE específico para fotoaféresis.

Asimismo, existen preparados farmacéuticos de 8-MOP diferentes de Uvadex® (Therakos®), que disponen de certificado CE para FEC (Methoxsalen SALF®).

---

## **2.2. ESTERILIDAD Y SISTEMAS ABIERTOS O CERRADOS**

---

En el procesamiento de componentes sanguíneos, como es el caso de la FEC, se define como un *sistema cerrado* a aquel procedimiento en el que, desde la extracción de sangre del paciente hasta la reinfusión del producto obtenido y manipulado, no existe contacto entre el aire ambiente y el producto durante cada una de las fases del proceso. Concretamente, las *Guidelines sobre Good Manufacturing Practice (GMP)* para productos médicos de terapias avanzadas<sup>16</sup> definen un sistema cerrado como “*A process system designed and operated so as to avoid exposure of the product or material to the room environment. Materials may be introduced to a closed system, but the addition must be done in such way as to avoid exposure of the product to the room environment. [...] When materials are added/withdrawn from the closed system without an aseptic connection (eg. use of sterile connectors, use of filters, etc), the system can no longer be considered closed*”.

La definición de sistema cerrado tiene importancia porque un sistema cerrado impide la contaminación bacteriana del producto por exposición del producto sanguíneo al medio ambiente o la contaminación debida a manipulación del producto por el personal sanitario. Según este concepto, un producto procesado en un sistema cerrado se considera estéril y como tal puede ser almacenado por un tiempo superior a un componente sanguíneo procesado en un sistema abierto. Según la 19ª edición de la Guía Europea para la preparación de componentes sanguíneos (2017)<sup>17</sup>: “*los componentes sanguíneos preparados en un sistema abierto deben usarse tan rápido como sea posible. Los componentes preparados en sistemas que usan sistemas de conexión estéril validados pueden ser almacenados como si se prepararan en un sistema cerrado*”.



Se considera un **sistema cerrado** al procesamiento de componentes sanguíneos en el que la adición al producto sanguíneo de otros elementos (como sueros, anticoagulantes o fármacos, como el 8-MOP) se realizan a través de filtros de bacterias, usando un conector estéril, en campana de flujo laminar con presión positiva o sala en condiciones GMP.

Se considera un **sistema abierto** a cualquier procesamiento de componentes sanguíneos en el que en algún momento se violen los requisitos antes descritos.

Es importante destacar que el procesamiento en sistema abierto no tiene relación con la calidad o eficacia terapéutica del producto, salvo por la posibilidad de contaminación bacteriana que supone, y que impide, de acuerdo a la normativa legal vigente, el almacenamiento.

Finalmente, un sistema *on-line* no es sinónimo de sistema cerrado. Sistema *on-line* se refiere al procesamiento completo de la FEC sin desconectar al paciente de la máquina, mientras que sistema cerrado hace referencia a un concepto de esterilidad. De hecho, el sistema CELLEX® se considera un sistema *on-line* pero abierto, ya que los puertos de infusión de suero fisiológico, anticoagulante y 8-MOP carecen de filtro de bacterias. Por otro lado, los sistemas *off-line* pueden incluir filtro de bacterias para suero y anticoagulante en los sistemas de aféresis, y la infusión de 8-MOP se puede realizar dentro de una campana de flujo laminar, por lo que en estas condiciones se puede considerar un sistema cerrado. Los sistemas *off-line* en los que los equipos de aféresis no dispongan de filtros de bacterias o la infusión del 8-MOP se realice fuera de una campana de flujo laminar o fuera de una sala GMP, deben considerarse sistemas abiertos.

Aunque existen publicaciones que comparan los sistemas *on-line* y *off-line* desde la perspectiva del componente celular obtenido e infundido al paciente<sup>18</sup>, hasta el momento no existen estudios que comparen ambas modalidades de FEC en relación a la eficacia del tratamiento en la EICR.

### 2.3. MÉTODOS UTILIZADOS EN LOS EQUIPOS DE INACTIVACIÓN

Los sistemas de inactivación no solo se utilizan para la inactivación de linfocitos para FEC. En la producción de componentes sanguíneos, existe amplia experiencia en la inactivación de patógenos en plasma y plaquetas, y recientemente se están desarrollando sistemas similares para la futura inactivación de concentrados de hematíes.

Actualmente, la tecnología de inactivación utiliza fundamentalmente dos métodos diferentes desde el punto de vista físico<sup>19</sup>:

#### *Single-batch method*

En este método, se extrae una determinada cantidad de células del paciente, luego se le añade el 8-MOP a este producto, se ilumina, y posteriormente se reinfunde al paciente.

Este método es el habitualmente utilizado en los sistemas *off-line* de FEC (MacoGenic®), en los que la bolsa con el contenido celular y el 8-MOP se exponen en la máquina de inactivación a la luz UVA. Este método es también el utilizado siempre en la inactivación de patógenos para plasma y plaquetas en los centros de producción de componentes sanguíneos (Centros de Transfusión). Teóricamente, dado que todas las células en la bolsa han estado en contacto con el 8-MOP y han sido expuestas a la luz, se puede asumir que todas las células de la bolsa han sido inactivadas. Existen muchos estudios de inactivación de patógenos en componentes sanguíneos que confirman la inactivación de todos los patógenos sensibles a estos tratamientos en los productos inactivados para trasfudir<sup>20-23</sup>.

#### *Multiple-batch method*

Este método consiste en extraer una porción de sangre al paciente, previamente expuesta al 8-MOP (por ejemplo, mediante la ingestión del psoraleno por parte del paciente), iluminar esa fracción de sangre externamente y reinfundir. Este proceso se realiza varias veces, de manera que, en el siguiente ciclo, se pueden volver a recolectar células previamente inactivadas. Este método se utilizaba en los primeros métodos de FEC. Del mismo modo, se considera un método *multiple batch* a la recolección mediante aféresis de linfocitos en una bolsa de recolección, añadir el 8-MOP a la bolsa, y luego recircular ese contenido de linfocitos a través de la cámara de iluminación de forma continua, de manera que se genera un flujo desde un puerto inferior de la bolsa que hace a las CMN atravesar la zona de iluminación, para posteriormente volver a entrar en la misma bolsa por un

puerto superior. Con este método, algunas células pueden recircular varias veces por la zona de iluminación, pero por otro lado también es posible que otras nunca lleguen a circular y ser expuestas a la luz. Según esto, a nivel teórico no se podría asegurar la iluminación del 100% de las células de la bolsa. Este último es el método que utiliza la máquina CELLEX® para realizar la iluminación, así como el transiluminador UVA-PIT system® para un sistema *off-line*.

## 3 METODOLOGÍA

### 3.1. DEFINICIÓN DE CICLO DE TRATAMIENTO

#### 3.1.1. SISTEMAS ON-LINE

Con el sistema CELLEX®, un ciclo consiste en dos días de tratamiento, habitualmente consecutivos. En adultos, cada día se procesa un volumen de 1.500 ml de sangre total.

#### 3.1.2 SISTEMAS OFF-LINE

Los tratamientos de FEC con sistemas *off-line* también se han realizado habitualmente en ciclos de dos sesiones en los que se procesan entre 1 y 2 volemias del paciente cada día.

Ante la ausencia de evidencias claras que justifiquen estos protocolos, algunos centros están actualmente más focalizados en conocer y establecer una dosis estándar de CMN recolectadas, inactivadas y reinfundidas, planteando protocolos con sistemas *off-line* en los que se recolectan cantidades de CMN elevadas, procesando una única volemia de sangre del paciente en una única sesión de aféresis<sup>24</sup>. Del mismo modo que los protocolos tradicionales, estos requieren una validación para valorar su eficacia clínica.

### 3.2 VÍA DE ACCESO VENOSO

Antes de iniciar un tratamiento con FEC deben valorarse los accesos venosos con el objetivo de obtener flujos de extracción medios entre 30-60 ml/min. Algunos separadores celulares permiten flujos más altos (hasta unos 100 ml/min) en adultos, y flujos más bajos (20-25 ml/min), para pacientes pediátricos con peso <30 kg o en caso de mal funcionamiento del acceso venoso.

A continuación se detallan las características a tener en cuenta para los distintos accesos.

#### 3.2.1. ACCESO VENOSO PERIFÉRICO

En aquellos pacientes que vayan a realizar el tratamiento por medio de accesos venosos periféricos, el calibre del catéter (o aguja) debería ser al

menos de 16 G para extracción y de 18 G para el retorno para flujos sanguíneos superiores a 50-60 ml/min. En el caso de flujos sanguíneos inferiores, puede ser suficiente un calibre de 18 G de extracción y 20 G de retorno.

En aquellos pacientes que vayan a realizar el tratamiento por medio de accesos venosos periféricos, el calibre del catéter (o aguja) debería ser de 16-18 G para extracción y de 18-20 G para el retorno.

En pacientes pediátricos es preferible utilizar una cánula de poliuretano en los accesos en vez de aguja metálica, por el riesgo de movimientos bruscos. En paciente pediátrico <10 kg se podría utilizar una vía de retorno de 22 G.

En la actualidad, algunos centros ya disponen de ecógrafo *doppler* para canalizar accesos venosos periféricos y aumentar el porcentaje de éxito en la técnica.

### 3.2.2. ACCESO POR CATÉTER VENOSO CENTRAL

En los pacientes que no dispongan de accesos venosos periféricos, se deberá insertar un catéter venoso central (CVC). En este sentido, es importante aclarar que los catéteres venosos de inserción periférica (PICC) de dos luces no proporcionan suficiente calibre para soportar las presiones positivas y negativas que ejercen los separadores celulares.

Idealmente, se recomienda<sup>14,25-32</sup>:

- CVC de dos luces, preferiblemente con extremo distal y proximal separados para disminuir la recirculación
- Material: silicona o poliuretano
- El mayor calibre que permita el tamaño del paciente. Según el peso, se recomienda:

| Peso (kg) | Tamaño CVC (French = Fr) |
|-----------|--------------------------|
| <10       | 7                        |
| 10-20     | 8                        |
| 21-50     | 9-10                     |
| >50       | 9-14                     |

Las especificaciones técnicas de los diferentes separadores celulares recomiendan un mínimo 7-8 Fr en paciente pediátrico y 9 Fr en paciente adulto. En pacientes de muy bajo peso (<3 kg) hay experiencia con CVC más pequeños, de hasta 5 Fr con flujos muy bajos (20-25 ml/min).

- Canalización de vena yugular o subclavia, preferiblemente derecha por simplicidad de trayecto siempre que sea posible. En adultos es preferible subclavia, y en pediátrico de bajo peso normalmente yugular por dificultad de canalizar la subclavia
- Tunelización del catéter para minimizar el riesgo de infección y alargar su duración a meses de tratamiento, en lugar de semanas. Se recomienda un CVC tunelizado siempre que el tratamiento dure más de 2 semanas
- Inserción guiada por ecografía y contraste para reducir complicaciones de colocación (sangrado, rotura del catéter, neumotórax)

Las principales complicaciones del CVC son:

- Durante la colocación del CVC: neumotórax/neumomediastino, lesión vascular y/o cardíaca con o sin rotura, punción arterial, sangrado en el punto de punción, parálisis temporal/permanente del nervio periférico, reacción vasovagal, reacción a la anestesia local. En el paciente pediátrico se añaden los riesgos de la anestesia general
- Complicaciones generales del CVC: rotura/perforación del catéter en la porción interna y/o externa, oclusión, trombosis, infección con o sin sepsis, malfuncionamiento, desplazamiento y/o exteriorización del CVC

Se recomienda tener protocolos de seguimiento y mantenimiento de los CVC que incluyan sellado con heparina o citrato sódico cuando no se use el CVC.

Un estudio reciente ha comparado *ex vivo* los diferentes catéteres tunelizados utilizados para FEC (Vortex-Angiodynamics, Trifusion-Hickman y TidalPort-Norfolk) sin encontrar que la explicación a las diferentes presiones objetivadas se deba al diámetro del catéter (1,66 mm vs. 1,33 mm) ni al material de fabricación (silicona o poliuretano)<sup>33</sup>.

### **3.2.3 ACCESO POR PORT-A-CATH**

Hasta la actualidad, los *port-a-cath* que existen en el mercado no son adecuados para tratamiento con aféresis para pacientes adultos. En abril de 2017, la FDA aprobó un port-CVC subcutáneo específicamente diseñado para aféresis (*PowerFlow*), pero no se encuentra disponible en nuestro país<sup>34</sup>.

Existe experiencia de la utilización del *port-a-cath* para el retorno en situaciones excepcionales, con una velocidad de infusión no superior a 20-25 ml/min (ver especificaciones del *port-a-cath* a utilizar).

### **3.2.4 RECOMENDACIÓN**

La recomendación es realizar la FEC por medio de accesos venosos periféricos, excepto si este acceso impide mantener un flujo adecuado durante el proceso de aféresis, supone una molestia grave para el paciente, o si el paciente requiere una alta frecuencia de sesiones de tratamiento. También serían una excepción los pacientes que precisen de un CVC por otro motivo (nutrición parenteral, antibioterapia, soporte transfusional, etc.).

---

## **3.3 VOLUMEN PROCESADO**

---

### **SISTEMA ON-LINE**

En adultos se procesan 1.500 ml.

En los pacientes pediátricos con volemia <1.500 ml, se valorará ajustar el volumen a procesar a 1 volemia más el volumen del concentrado de hematíes del cebado del equipo.

### **SISTEMA OFF-LINE**

Habitualmente se procesan entre 1 y 2 volemias.

En los pacientes pediátricos con volemias <2.500 ml, se valorará procesar entre 1,5 y 2 volemias, ya que el volumen empleado para establecer la interfase y comenzar la recolección supone una gran proporción del volumen procesado. Se intentará que ese valor no supere el 15% del volumen extracorpóreo (VEC).

### 3.4 CEBADO DEL EQUIPO CON CONCENTRADO DE HEMATÍES

Todos los separadores celulares requieren un cebado del equipo con suero fisiológico, pero algunos pacientes requieren un segundo cebado con concentrado de hematíes (CH), generalmente para evitar compensar un VEC excesivo.

#### 3.4.1 INDICACIÓN PARA EL CEBADO CON CONCENTRADO DE HEMATÍES SISTEMA ON-LINE

En función del hematocrito del paciente, el VEC durante la extracción de la capa leucocitaria es variable. En el manual del operador hay una tabla para consultarlo que varía además en función de si se utiliza en extracción por uni/bipunción y del valor umbral de la bolsa de regreso.

Tabla 2. Ejemplo para equipo CELLEX® Therakos®: VEC estimado en bipunción.

|                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>Hto, %</b>  | 27  | 28  | 29  | 30  | 31  | 32  | 33  | 34  | 35  |
| <b>VEC, ml</b> | 415 | 400 | 386 | 373 | 361 | 350 | 339 | 329 | 320 |
| <b>Hto, %</b>  | 36  | 37  | 38  | 39  | 40  | 41  | 42  | 43  | 44  |
| <b>VEC, ml</b> | 311 | 303 | 295 | 287 | 280 | 273 | 267 | 260 | 255 |

Como regla general, en el sistema *on-line* se suelen cebar los pacientes pediátricos con peso <30 kg y/o hematocrito <27%

#### SISTEMA OFF-LINE

Valorar el cebado del equipo con CH en aquellos pacientes en los que el circuito extracorpóreo suponga >15% de la volemia del paciente, o cuando se espere que el hematocrito durante el proceso descienda por debajo de 24% aproximadamente. Esto suele ser necesario en pacientes con peso <15-20 kg. Se evaluará cada caso de manera individual.

De todos modos, es preferible transfundir antes que cebar el sistema, porque con el cebado, el hematocrito del producto de aféresis es mayor<sup>35</sup>.

Además, se recomienda no transfundir plaquetas si están por encima de  $15-20 \times 10^9/L$ , porque a mayor cifra de plaquetas, mayor es la pérdida de las mismas con la aféresis.



### **3.4.2. COMPONENTE SANGUÍNEO PARA EL CEBADO**

El componente sanguíneo empleado deberá respetar la pauta transfusional del paciente y ser irradiado por la EICR. Según especificaciones técnicas, se puede usar un CH con un hematocrito estándar (habitualmente entre 50-60%), aunque es recomendable diluirlo con la solución necesaria (suero fisiológico y/o plasma) para conseguir un hematocrito en la bolsa similar al hematocrito del paciente, y así facilitar el establecimiento de la línea de interfaz leucocitaria.

La adición de solución se realizará mediante una conexión estéril, y se seguirán las instrucciones de cebado marcadas por el equipo a utilizar.

---

## **3.5 TIPO DE ANTICOAGULANTE Y PREVENCIÓN DE LA HIPOCALCEMIA**

---

### **3.5.1. ANTICOAGULACIÓN**

Tanto el citrato como la heparina se pueden utilizar como anticoagulante en la FEC. En nuestro país se utiliza el citrato en la mayoría de centros por su seguridad a los flujos de sangre de este tipo de procedimiento (30-70 ml/min) y rápida metabolización. Si la función hepática es normal, la vida media del citrato infundido es de alrededor de 36 minutos<sup>36</sup>.

La formulación de citrato más usada en aféresis es ACD-A (ácido cítrico - citrato sódico - dextrosa-A), que contiene un 3% de citrato (el ACD-B contiene 2% de citrato).

En los dos sistemas (*on-line* y *off-line*), la ratio WB:AC, que es la ratio entre sangre total y ACD en el circuito extracorpóreo, suele oscilar entre 12:1 y 14:1. Ratios superiores a 16:1 pueden provocar agregación plaquetaria, y ratios inferiores a 8:1 pueden aumentar la toxicidad del citrato.

En paciente con menos de 30 kg, habitualmente pediátrico, para el sistema *on-line* se recomienda una ratio 12:1, y para el sistema *off-line* respetar la velocidad de flujo marcada, iniciando lentamente a 1 ml/kg para mantener tasas de ACD-A  $\leq 1,0$ , y evitar la toxicidad por citrato.

El sistema *on-line* en nuestro país también utiliza habitualmente ACD-A, aunque este sistema solo está validado y tiene la aprobación FDA y marcado CE para su uso con heparina como anticoagulante<sup>37</sup>.

### 3.5.2. TOXICIDAD DEL CITRATO

Las complicaciones asociadas a la anticoagulación con citrato son debidas principalmente a los efectos fisiológicos de la hipocalcemia, desde parestesias leves hasta tetania, convulsiones o arritmias. Cuando los niveles de calcio iónico descienden por debajo de 1,1 mmol/l puede observarse tetania, y con niveles inferiores a 0,8 mmol/l arritmias fatales. El citrato puede producir también hipomagnesemia, alcalosis metabólica e hipopotasemia.

Existe variabilidad individual en el desarrollo de los síntomas de hipocalcemia. Entre los predictores de toxicidad están la edad avanzada, ser mujer, el bajo peso y un volumen sanguíneo inferior a 4 l, así como comorbilidades como la insuficiencia hepática o renal (por tener disminuido el metabolismo del citrato) y la hipoalbuminemia. Identificar estos pacientes puede ser importante para administrar suplementos de calcio profiláctico. Si tras la administración de suplementos de calcio no desaparecen los síntomas, se debe administrar magnesio intravenoso, pues la clínica es superponible. El tratamiento de los niveles de calcio iónico disminuidos y de los síntomas de hipocalcemia se realiza con suplementos de calcio orales o intravenosos (gluconato cálcico).

En pacientes de <15 kg o en aquellos con dificultad clínica para valorar los signos de hipocalcemia, se valorará la utilidad de infundir una perfusión de gluconato cálcico de manera continua por otra vía o por el acceso de retorno con una bomba de infusión. Se puede preparar por ejemplo una solución con 4 ml de la ampolla de gluconato cálcico en 100 ml de SF e infundir a 25 ml/h, o incluso administrar una dosis aislada antes del procedimiento. Se puede realizar un control de calcemia tras 30 minutos del proceso para ajustar el ritmo de infusión.

#### PROFILAXIS DE LA TOXICIDAD POR CITRATO<sup>38</sup>

1. Vía oral: recomendada en pacientes mayores con un comprimido de calcio (Calcium Sandoz Forte®) al inicio y a la mitad de la aféresis
2. Vía intravenosa: con una perfusión continua de calcio (proporción molar calcio/citrato de 1/10; 0,5 mg de ión calcio por ml de ACD-A) y magnesio (proporción molar magnesio/citrato de 1/10; 0,15 mg de ion magnesio por ml de ACD-A), preparada de la siguiente forma:
  - a) Añadir a 76 ml de suero glucosalino al 0,9%:
    - 2 ampollas de gluconato cálcico
    - 4 ml de sulfato de magnesio al 15%

b) Esta infusión debe realizarse a la siguiente velocidad:

$$\text{Infusión de Ca+Mg (ml/h)} = \frac{\text{Infusión de ACD-A (ml/min)} \times 0,5 \text{ mg/ml} \times 60}{1,86 \text{ mg de ion calcio/ml}}$$

Por ejemplo, a un flujo de la máquina de 40 ml/min, y una relación ACD-A en sangre de 1/14, la velocidad de infusión del Ca+Mg debería ser de 46 ml/h. La infusión de ACD-A en este caso es igual al flujo de sangre (40 ml/min) dividido por 14 (debido a la proporción 14/1, ya que por cada ml de sangre se procesa 1 ml de ACD-A).

Esta infusión se iniciará una hora después de haber comenzado la fotoaféresis.

#### **TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD POR CITRATO<sup>38</sup>**

##### **1. Parestesias:**

Se administrará gluconato cálcico al 10% a dosis de 0,5 ml/kg, diluido en 30 cc de SSF en 30 minutos.

##### **2. Tetania:**

Se administrará calcio y magnesio a las siguientes dosis:

- Gluconato cálcico al 10% a dosis de 1 ml/kg, diluido en 50 cc de SSF a pasar en 30 minutos
- Sulfato de magnesio al 15% a dosis de 25 mg/kg, diluido en 50 cc de SSF a pasar en 1 hora

#### **3.5.3. EFECTOS ADVERSOS DE LA ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA**

La anticoagulación con heparina sódica se asocia con un aumento de las complicaciones hemorrágicas, trombocitopenia inducida por heparina, reacciones alérgicas, osteoporosis y elevación de enzimas hepáticas.

La heparina sódica se puede utilizar como alternativa o en combinación con el citrato (ACD-A). La experiencia en España con el uso de heparina en FEC es limitada.

### 3.6. CRITERIOS ANALÍTICOS MÍNIMOS PARA INICIAR EL TRATAMIENTO

En las 24 horas antes del procedimiento, como en cualquier aféresis terapéutica, se necesita una analítica con hemograma, coagulación básica con fibrinógeno y calcio±magnesio. En pacientes de muy bajo peso, es recomendable realizar un hemograma y una bioquímica con iones tras finalizar el proceso.

Se recomienda una cifra de leucocitos superior a  $1 \times 10^9/l$  para obtener un mínimo de CMN a tratar, aunque no existe una limitación establecida sobre la cifra mínima necesaria para un procedimiento seguro y eficiente para el paciente (en la práctica habitual se puede realizar con cifras inferiores). Una práctica común es esperar a que el recuento de CMN en el hemograma del paciente alcance al menos  $200 \times 10^6$  células/ $l^{39}$ .

Se recomienda una cifra de plaquetas superior a  $20 \times 10^9/l$  para prevenir una hemorragia, por la pérdida de plaquetas prevista durante el procedimiento. En estos casos es habitual la transfusión de plaquetas previa a la FEC. Si el paciente tiene sangrado activo, puede precisar cifras superiores a  $40 \times 10^9/l$  antes de iniciar el tratamiento, si bien en situaciones agudas del paciente se suele posponer la FEC.

En cuanto a la cifra de hematocrito, el sistema *on-line* (UVAR®-CELLEX®) recomienda una cifra de hematocrito superior al 27% para establecer la interfaz plasma/hematíes de forma correcta. El sistema *off-line* técnicamente es capaz de obtener CMN con hematocritos más bajos y la cifra mínima la determina el estado general del paciente, teniendo en cuenta la tolerancia al VEC.

### 3.7. OBJETIVO DE NÚMERO MÍNIMO DE CÉLULAS A TRATAR

Dependiendo del sistema de aféresis utilizado para la obtención de la capa mononuclear, los productos oscilan entre cifras de leucocitos de 2,8 a  $15,9 \times 10^9$  y recuentos de CMN entre 1,1 y  $15,2 \times 10^9$ .

En un trabajo que compara las CMN obtenidas en el producto de aféresis en tres sistemas *off-line* (Amicus®, Cobe Spectra® y Cobe Optia®), que procesan entre 7,5 y 8,3 l de sangre total, el contenido en CMN fue  $7,3 \times 10^9$ ,  $6,6 \times 10^9$  y  $6,3 \times 10^9$  respectivamente, frente a  $3 \times 10^9$  con el sistema *on-line* UVAR®, que procesa 1,5 l de sangre total<sup>40</sup>. A pesar de estas diferencias en el número de células tratadas, no existe ningún trabajo que demuestre que las respuestas clínicas se relacionen con la cantidad de linfocitos tratados y reinfundidos. Tanto es así que el tratamiento de FEC con *mini-buffy coat* obtiene un

menor número de CMN ( $3,3 \times 10^8$ ) y ha mostrado obtener respuestas, aunque la mayoría de los pacientes son de menor peso<sup>41</sup>. En otro estudio de los mismos autores con *mini-buffy coat* en pacientes pediátricos, observan que los que presentan respuesta global del EICRa reciben mayor dosis de CMN tratadas respecto a los que no responden ( $12,47 \times 10^6/\text{kg}$  vs.  $2,9 \times 10^6/\text{kg}$ ,  $p < 0,001$ ), aunque el número de pacientes es reducido ( $n=13$ ). Estos autores sugieren que puede existir un umbral mínimo de CMN a tratar para obtener respuesta a la FEC, aunque hay que tener en cuenta que los pacientes que no responden pueden tener un menor número de leucocitos por presentar una EICR más grave y más tratada<sup>42</sup>. Del mismo modo, Perseghin y cols. ya sugirieron con anterioridad que un aumento en la dosis infundida de leucocitos por kilogramo de peso inducía un descenso en la probabilidad de fallo al tratamiento con FEC<sup>43</sup>.

Actualmente, los criterios que se utilizan para definir un ciclo de tratamiento con FEC se refieren únicamente al procesamiento de un determinado volumen sanguíneo durante uno o dos días. Sin embargo, volúmenes similares procesados con diferentes sistemas y en diferentes pacientes pueden dar lugar a productos muy diferentes en cantidad y pureza celular, como se ha comentado anteriormente, de manera que existe una corriente de opinión que propone que el tratamiento con FEC se defina atendiendo al contenido celular del producto recolectado, especialmente referido a una determinada cantidad total de linfocitos o CMN por dosis.

Siendo aún más exhaustivo, algunas publicaciones proponen definir como tratamiento de FEC a una determinada cantidad de CMN por kg del paciente. En este sentido, un estudio español reciente<sup>24</sup> ha comparado el contenido celular del producto de FEC obtenido con el sistema *on-line* CELLEX® y el producto obtenido con el sistema *off-line* (media de 1,6 volemiás procesadas por paciente con Optia® e inactivación con MacoGenic® G2). El estudio se realizó en 15 pacientes y los procesos se realizaron de forma pareada y secuencial en los mismos pacientes. Los resultados mostraron que el sistema *off-line* obtenía mayor número de CMN (media de  $77,4 \times 10^8$  frente a  $18,5 \times 10^8$ ) con menor contaminación por granulocitos, y permitía recolectar alrededor del 95% de las CMN circulantes antes de iniciar la aféresis, frente al 22% con el sistema *on-line*. Este último dato puede indicar que, cuando se realizan sesiones dos días seguidos con el método *off-line*, se están recolectando e inactivando gran parte de las CMN inactivadas y reinfundidas el día anterior. En cuanto a la dosis de CMN, este estudio muestra que los procedimientos de FEC pueden ser muy diferentes según la tecnología utilizada y que, por tanto, es importante definir una dosis estándar que permita comparar resultados clínicos sin el sesgo de la cantidad de células tratadas. En este estudio, los autores proponen recolectar una dosis estándar de  $40 \times 10^8$  CMN

en una sesión única semanal con el sistema *off-line*.

La recomendación, aunque en la actualidad no exista ninguna evidencia al respecto, es medir el número de CMN que se tratan y se infunden al paciente para poder realizar estudios que relacionen la dosis celular tratada con la respuesta clínica obtenida.

---

### **3.8. PROCESO DE ILUMINACIÓN**

---

#### **MACOGENIC®**

De forma estándar, el producto obtenido se diluye hasta llegar a los 300 ml y un hematocrito en el producto no superior al 4%.

Actualmente, el sistema de iluminación de MacoGenic® está en fase de validación para diluir el producto hasta 200 ml en lugar de 300 ml. En caso del paciente pediátrico sería un beneficio para evitar desequilibrios hidroelectrolíticos.

Heshmati ha descrito un protocolo de bajas dosis de FEC llegando a un volumen final de solo 100 ml y añadiendo 1 ml de 8-MOP, con la idea de disminuir tanto el volumen a recolectar como la cantidad de 8-MOP. Dicho procedimiento ha sido aprobado recientemente por las autoridades reguladoras sanitarias en Francia<sup>44</sup>.

#### **UVA-PIT SYSTEM®**

Este sistema necesita un mínimo de entre 40 y 80 ml para cebar el circuito con suero fisiológico, por lo que el volumen mínimo a reinfundir es el volumen de producto recogido más los 80 ml del cebado del circuito.

#### **THERAKOS®**

El proceso de iluminación y reinfusión se encuentra integrado dentro del kit de aféresis y del proceso. Tan solo se precisa añadir el UVADEX indicado.

---

### **3.9. CONTROL DE CALIDAD DEL PROCEDIMIENTO**

---

#### **3.9.1. ESTERILIDAD**

Las recomendaciones de esterilidad para el sistema *off-line*, según Pierelli y cols.<sup>39</sup>, son:

- Manipular el producto de CMN en una cabina de flujo laminar clase A situada en un laboratorio clase D (Guías europeas para manipulación celular mínima, Directiva 2006/86/EC, Regulación 1394/2007/EC)

- Realizar cultivo microbiológico para aerobios, anaerobios y hongos antes de la infusión, aunque el resultado del cultivo no se tenga hasta 48 horas después
- Sugieren controles microbiológicos antes de introducir el 8-MOP al menos en dos procedimientos no consecutivos de un mismo tratamiento

Nuestra recomendación es infundir el producto en menos de 6 horas desde la extracción si se ha utilizado un sistema abierto, y en las primeras 24 horas después de la extracción si se obtiene en un sistema cerrado y se mantiene a temperatura ambiente o entre 4-6°C.

### 3.9.2. VALIDACIÓN

No existe consenso sobre los requisitos de validación de la FEC. Como referencia, tanto para los sistemas *on-line* como *off-line*, algunos autores establecen una recomendación:

- Realizar test funcional de inducción de apoptosis por el 8-MOP. Pierelli y cols.<sup>39</sup> sugieren realizar el test en cada paciente que inicia un tratamiento con FEC en las dos primeras sesiones únicamente, excepto en cambios mayores del procedimiento (separador celular, transiluminador) o cambios de lote del 8-MOP o de los equipos. Una opción razonable podría ser una validación como la que se realiza a cualquier procedimiento nuevo, y posteriormente verificaciones con diferentes periodicidades. El método que recomienda el autor es evaluar el número de linfocitos no viables con 7-ADD (7-ADD+ CD3+ por citometría de flujo) entre las 72 y 96 horas tras el fin del tratamiento. El porcentaje de CD3+ 7-ADD+ no debería ser inferior al 50% (cultivo *in vitro* de CMN antes y tras la adición de 8-MOPP y fotoactivación)

Se han descrito otros métodos de validación del procedimiento, comprobando la inducción de la apoptosis linfocitaria con anexina V y yoduro de propidio, y comprobando la inhibición de la proliferación linfocitaria con la técnica de 5,6-carboxifluoresceína diacetato succinimidil éster (CFSE)<sup>45</sup> o fitohemaglutinina<sup>46</sup>.

---

### **3.10. OTRAS MODALIDADES DE FEC**

---

#### **3.10.1. MINI-FEC**

La justificación de este tipo de FEC es poder realizarla a pacientes con contraindicación a la aféresis por tener muy bajo peso, dificultad en el acceso venoso, por la duración prolongada del proceso y en aquellos pacientes que se encuentran en estado crítico.

La experiencia de mini-FEC es de Hackstein y cols.<sup>41,42,47</sup>. En 2009 publicaron el análisis de 56 procedimientos realizados a 3 pacientes pediátricos con EICRa corticorrefractaria cutánea, con obtención de respuesta en los tres casos. Cada sesión de FEC consistía en la extracción de 5-8 ml/kg de sangre total. Tras su centrifugación, separaban el *buffy-coat* en un volumen de 6-10 ml con un hematocrito inferior a 30%. Posteriormente, se transfería a una bolsa permeable a luz UV y se procedía a su dilución para conseguir un hematocrito inferior a 3%. Una vez añadido el 8-MOP y fotoactivado, se infundía el *buffy-coat* junto con el resto de la sangre total no irradiada en 60-120 minutos. La mediana de leucocitos irradiados infundidos fue  $3,3 \times 10^8$ , y realizaban dos procedimientos por semana hasta observar mejoría.

Posteriormente, en 2014, los mismos autores publicaron la experiencia de 460 procesos de mini-FEC realizados a 16 pacientes (tres pacientes con EICRc), 14 de ellos en tratamiento con corticoides. Presentaron respuesta 2 pacientes con EICRc y 11 pacientes con EICRa (8 RC en EICR grado clínico II). Los pacientes recibieron una mediana de leucocitos irradiados por procedimiento de  $10,4 \times 10^6$ /kg (rango,  $2,2 \times 10^6$  -  $24,5 \times 10^6$ ).

Recientemente han publicado la experiencia de 703 procesos realizados en 14 pacientes (rango de edad 1-17 años) con EICRc y una mediana de peso de 20 kg (8-53 kg) con respuestas (completas o parciales) en 10 pacientes<sup>47</sup>. En este trabajo no hacen referencia a la dosis celular infundida.

#### **3.10.2. INFUSIÓN EN DIFERIDO. CRIOPRESERVACIÓN**

Existe escasa literatura al respecto. La justificación de criopreservar el producto de FEC es la limitación que puede existir para mantener la frecuencia del esquema de tratamiento, por problemas logísticos tanto de la unidad de aféresis como del paciente, así como problemas médicos del paciente, con especial atención a los accesos venosos.

Este procedimiento se basa en que la criopreservación previa a la irradiación no altera la capacidad funcional de los leucocitos<sup>48</sup> y que la criopreservación no altera el efecto apoptótico o antiproliferativo de los linfocitos tratados con FEC<sup>49</sup>.



En esta modalidad de FEC se obtiene la capa mononuclear mediante sistema *off-line* y se divide en dos o tres alícuotas, dependiendo del volumen obtenido. Una alícuota se fotoactiva y se infunde al paciente, y las alícuotas restantes se criopreservan según el protocolo habitual de criopreservación de progenitores hematopoyéticos. En los siguientes días de FEC, las alícuotas se descongelan, se lavan, se diluyen, se añade el 8-MOP y se irradian, y posteriormente se infunden al paciente previa cuantificación celular y determinación de la viabilidad por citometría de flujo (7-ADD).

En 2017, Pochon y cols.<sup>50</sup> publicaron su experiencia (2009-2015) con 231 procesos en dos hospitales diferentes realizados a 20 pacientes, 13 de ellos pediátricos con EICRa y EICRc y afectación cutánea en su mayoría. Estos pacientes recibieron un 30% de FEC criopreservada, y el resto FEC convencional. La media de leucocitos descongelados infundidos por paciente fue  $26,2 \times 10^6/\text{kg}$  ( $\pm 21,6$ ), menor que la dosis de linfocitos infundidos en la alícuota sin criopreservar y con FEC *off-line* convencional. La respuesta global al mes fue del 85% y a los 6 meses del 70% (RC 47%).

Respecto a estas modalidades de FEC, los resultados son limitados y no podemos hacer ninguna recomendación, especialmente en adultos. En pacientes pediátricos puede valorarse si la situación clínica no permite realizar una FEC convencional (III/C).

Finalmente, como conclusión de este apartado de aspectos técnicos de la FEC, es clara la ausencia de evidencias que permitan establecer recomendaciones firmes sobre el número de sesiones por ciclo, el volumen de sangre a procesar o la cantidad de células que se debe establecer como una dosis estándar en FEC. En cualquier caso, es importante definir con claridad la cantidad de CMN que se debe considerar un tratamiento estándar, a fin de poder obtener conclusiones clínicas basadas en protocolos estandarizados que sean comparables por los diferentes centros.

## 4 INDICACIONES DE FEC, ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN EICRa

Los datos publicados acerca del uso de la FEC en el tratamiento de la EICRa, fundamentalmente series retrospectivas, muestran unas tasas de respuesta elevadas con un excelente perfil de seguridad. Por ello, consideramos que existe suficiente evidencia para considerar la FEC como una opción para el tratamiento de la EICRa. Se contempla en aquellos pacientes, tanto adultos como pediátricos, con EICRa grado II-IV corticorrefractarios (CR) o corticodependientes (CD). Se han obtenido mejores resultados en pacientes con EICRa cutánea aislada que en aquellos que presentan afectación hepática, intestinal o pulmonar<sup>35,51-63</sup>. Sin embargo, la superioridad de la FEC con respecto a otras terapias en este contexto es difícil de confirmar dada la falta de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que valoren eficacia, seguridad, coste-eficacia o impacto en la calidad de vida.

### 4.1. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA Y LAS GUÍAS CLÍNICAS / CONSENSOS

#### 4.1.1. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

##### 4.1.1.1. FEC en EICRa-CR o CD

Aunque no existe unanimidad<sup>3,5,64</sup>, se recomienda utilizar los criterios descritos en el documento de la EBMT-NIH-CIBMTR *Task Force*, recientemente publicado<sup>65</sup>:

**EICRa-CR**, presenta uno de los siguientes criterios:

- Progresión después de 3-5 días de tratamiento con corticoides (2 mg/kg/día)
- Ausencia de mejoría tras 5-7 días de tratamiento con corticoides
- Respuesta no completa o rebrote tras 28 días de tratamiento con corticoides

Algunos ensayos clínicos han utilizado criterios adicionales como:

- Respuesta no completa o rebrote tras 14 días de tratamiento con corticoides
- Necesidad de tratamiento inmunosupresor adicional

**EICRa-CD**, imposibilidad de reducir corticoides por debajo de 2 mg/kg/día tras una respuesta inicial de al menos 7 días o la recurrencia de la actividad durante la reducción de los corticoides.

En la tabla 3 se resumen las publicaciones del uso de la FEC para el tratamiento de la EICRa. Uno de los trabajos más consistentes es el de Greinix y cols. publicado en 2006<sup>56</sup>, que incluye un estudio piloto y un ensayo fase II posterior. La diferencia fundamental entre ambos estudios fue el esquema de tratamiento, basándose el ensayo piloto en dos sesiones consecutivas semanales o quincenales que se espaciaban a quincenal o mensual hasta máxima respuesta, mientras que en el ensayo fase II se procedió a un inicio más precoz de la FEC y a una intensificación de la pauta con realización de dos sesiones consecutivas semanales hasta obtención de máxima respuesta, pero eliminando el mantenimiento. Estas modificaciones supusieron que la duración de la FEC fuera inferior en el ensayo fase II con respecto al piloto, a pesar de lo cual se objetivó un incremento en las tasas de RC en el tubo digestivo (73% vs. 25%) y en la EICR grado IV (60% vs. 12%), así como una reducción en la mortalidad relacionada con el trasplante. Además, la discontinuación brusca de la FEC en el ensayo fase II no supuso una reducción de la duración de la respuesta en los pacientes respondedores. En cuanto a los trabajos retrospectivos, destaca el de Das Gupta y cols.<sup>57</sup>. Este trabajo, a pesar de ser la serie más amplia reportada de FEC en EICRa, tiene el inconveniente de que el esquema de tratamiento no es completamente homogéneo: dos/tres sesiones semanales durante las primeras 4 a 6 semanas, seguido de dos sesiones quincenales hasta máxima respuesta con suspensión o reducción gradual con espaciamiento de ciclos.

Varios estudios sugieren la eficacia de la FEC como 2ª línea en el tratamiento de la EICRa-CR<sup>51,52,55,66-70</sup>. El estudio de Berger y cols.<sup>51</sup> ha reportado una incidencia libre de fallo al tratamiento a los 6 meses del 77,3%. El grado de EICRa en el momento del tratamiento (100% en grado II vs. 30% en III-IV) supone un factor determinante en la supervivencia global, mortalidad no relacionada con la recaída y fallo de tratamiento a los 6 meses. La dosis de esteroides en el momento del inicio de FEC, en cambio, no parece influir. Por otra parte, se ha reportado de forma repetida que el inicio de la FEC de forma precoz mejora el grado y la duración de la respuesta en estos pacientes.

Un estudio retrospectivo multicéntrico que analiza 98 pacientes con EICR-CR, tratados con FEC (n=57) o anticuerpos monoclonales anticitocinas (etanercept o inolimomab, n=41), observó una tasa de RC (54% vs. 20%) y supervivencia (HR 2,12; IC 95% 1,13-3,96), superiores con FEC<sup>71</sup>.

Varios estudios publicados, retrospectivos y prospectivos, tanto de adultos como pediátricos, confirman tasas de respuestas globales más elevadas en EICRa cutánea en comparación con EICRa hepática o gastrointestinal,

permitiendo un descenso de corticoides en los primeros 30 días del tratamiento de la FEC. El número de líneas previas, y especialmente el grado de EICRa, son las variables que más influyen tanto en la respuesta como en la supervivencia.

El metaanálisis realizado por Abu-Dalle y cols.<sup>11</sup> confirmó una tasa de respuestas globales del 69% (34%-95%) y RC del 53% (31%-74%) aunque con una alta heterogeneidad entre los estudios ( $I^2=87\%$ ). La tasa de respuestas en función del órgano afecto fue del 84% (IC 95% 75-92) para cutánea, 65% (IC 95% 52-78) para gastrointestinal y 55% (IC 95% 35-74) para hepática. La heterogeneidad entre los estudios incluidos fue baja ( $I^2=22\%$ , 0%, 27%, respectivamente).

#### **4.1.1.2. FEC en EICR aguda como tratamiento de 1ª línea**

##### **En sustitución de corticoides**

El tratamiento esteroideo y otras drogas inmunosupresoras empleadas para el tratamiento de la EICRa se asocian con un alto riesgo de mortalidad relacionada con infecciones<sup>72</sup>. La FEC, dado que tiene un efecto inmunomodulador más que inmunosupresor, parece asociarse con menor frecuencia de complicaciones infecciosas. Por tanto, se podría plantear como tratamiento de 1ª línea en este contexto<sup>39</sup>.

Aunque la evidencia es muy escasa, el uso de FEC en 1ª línea podría ser una opción en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída. Este aspecto, se ha analizado en una serie con un número reducido de casos, en el seno del trasplante haploidéntico con profilaxis de EICR con ciclofosfamida post-trasplante<sup>12</sup>. En esta pequeña serie retrospectiva, la FEC se inició una vez los pacientes fueron diagnosticados de EICRa, con una periodicidad de 2 veces por semana durante 4 semanas, 2 veces por semana cada 2 semanas durante un total de 6 semanas y, posteriormente, 2 veces al mes hasta mejoría clínica. De 35 pacientes evaluables, 13 pacientes (37%) fueron diagnosticados de EICRa (grado II-IV en 29%,  $n=10$ ). De estos 10, 7 pacientes fueron tratados con FEC como 1ª línea mientras que 3 pacientes recibieron esteroides a la espera de FEC. La mediana de sesiones realizadas fue de 15 (9-44) y la mediana de duración fue de 99 días (40-368). Se observó respuesta completa en 6/7 pacientes (90%) y respuesta parcial en 1 paciente.

##### **Asociado a corticoides**

Un estudio italiano (Calore y cols.) describe la experiencia del uso de FEC en combinación con esteroides en pacientes pediátricos<sup>73</sup>. Se analizaron un total de 72 pacientes de los cuales 21 eran CR, 21 CD y 30 requerían

descenso del tratamiento inmunosupresor por reactivaciones virales o efectos secundarios (concretamente 9/30 iniciaron FEC sin esteroides). Se obtuvo una RC en el 72% de los pacientes (32% con EICRa grado III-IV), respuesta parcial en el 11% y ausencia de respuesta en el 17% de toda la serie. La mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) fue del 3% en los respondedores y del 20% en no respondedores, y la supervivencia global a los 5 años fue del 78% y 30% respectivamente. Tras la suspensión de la FEC, se observó RC en el 78% de EICRa cutánea, 76% de GI y 84% de hepática. La máxima respuesta se observó tras 8 semanas de tratamiento (16 sesiones). Asimismo, tras la suspensión de la FEC, fue posible discontinuar el tratamiento inmunosupresor en el 17% de los pacientes y reducirlo en un 61%. De los 63 pacientes tratados con metilprednisolona a 2 mg/kg/día previo al inicio de la FEC, el 80% pudieron reducir la dosis de esteroides al mes y el 88% a los 3 meses desde el inicio de la FEC. Asimismo, la eficacia de la FEC en el control de la EICR no pareció influir en el efecto injerto contra tumor; de hecho, se confirmó una baja tasa de recaída.

#### **4.1.1.3. FEC en EICRa como tratamiento de tercera o ulteriores líneas**

Las guías del paciente pediátrico de Kanold y cols.<sup>35</sup> resaltan la indicación de la FEC en EICRa para aquellos pacientes que han sido tratados de manera insatisfactoria con más de 3 líneas de inmunosupresores convencionales y han sido CR o CD. En otro estudio reciente<sup>4</sup>, en 2 de las 3 estrategias utilizadas se emplea la FEC como tratamiento de 3ª línea en pacientes refractarios a tratamiento de 2ª línea con infliximab. Se obtienen mejores tasas de respuesta con el inicio de FEC antes de completar 7 días de tratamiento con infliximab, sugiriendo la necesidad de un inicio precoz de FEC.

En relación a la MRT, en el estudio de Perfetti y cols.<sup>52</sup> 10 de los 23 pacientes incluidos (43%) fallecieron por EICRa refractaria y/o complicaciones infecciosas y/o fallo multiorgánico. Estos pacientes habían sido refractarios a múltiples líneas de inmunosupresión. Estas muertes precoces asociadas a EICR, por tanto, confirman el alto riesgo de enfermedades oportunistas y progresión de EICR en estos pacientes.

Por este motivo, se ha demostrado que un inicio de este procedimiento de forma precoz presenta mejores resultados. El estudio de Niittyvuopio y cols.<sup>74</sup> analiza 11 pacientes tratados con FEC como 3ª línea con una respuesta global un 27% menor que en los pacientes tratados como 2ª línea (86% con FEC vs. 56% con FEC en combinación con otro fármaco).

#### **4.1.1.4. FEC como profilaxis**

El uso de la FEC se ha utilizado como profilaxis del rechazo en el trasplante cardíaco. Sin embargo, en el ámbito del alo-TPH los estudios son escasos<sup>75-80</sup>.

#### **4.1.2. REVISIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS/CONSENSOS**

En los últimos años, los diferentes grupos de trabajo de aféresis y de la EICR de los diferentes países han elaborado una serie de guías clínicas y consensos que tratan de esclarecer sus indicaciones (Tabla 4).

A pesar de que estas guías y consensos abordan el papel de la FEC en la forma aguda de esta entidad, la mayoría de estos documentos no profundizan en el esquema de tratamiento óptimo, dada la falta de uniformidad al respecto de los diferentes estudios. A continuación, se describen aquellas guías y consensos que realizan recomendaciones del plan de tratamiento que consideran adecuado:

- **ASBMT:** En el año 2012 realizó un documento con recomendaciones para el tratamiento de la EICRa en el que, tras analizar el papel de 19 estrategias terapéuticas basándose en la revisión de 29 trabajos seleccionados (>10 pacientes), se concluyó que no hay evidencia científica que permita seleccionar una frente a otra, siendo la FEC una de las opciones más seguras y más frecuentemente utilizadas<sup>5</sup>. Esta sociedad recomienda un esquema terapéutico basado en tres sesiones la primera semana, dos sesiones semanales durante las semanas 2-12, y dos sesiones mensuales posteriormente.
- **SiEM/GITMO:** En el año 2013 publicaron sus recomendaciones en relación al uso de la FEC en la EICR basándose en la revisión de 11 trabajos que incluían 293 pacientes<sup>39</sup>. En el documento recomendaron su uso en las formas CR o corticointolerantes (CI), independientemente de la extensión y gravedad. El esquema aconsejado fue el de dos sesiones semanales hasta máxima respuesta, seguido por un espaciamiento de sesiones individualizado de acuerdo a la respuesta clínica alcanzada. El cumplimiento de este esquema se ha confirmado elevado en los centros italianos en el seguimiento realizado de forma reciente por parte de estas sociedades<sup>81</sup>.

- European Dermatology Forum (EDF): Ese mismo año publicó una guía clínica de la FEC, incluyendo en sus recomendaciones la EICRa-CR. El esquema que aconsejaron fue el de dos o tres sesiones semanales hasta la obtención de RC, no considerando necesario el mantenimiento. La respuesta debía evaluarse con periodicidad semanal<sup>10</sup>.
- Grupo de aféresis británico: En el año 2017 actualizó sus recomendaciones de 2014 basándose en la revisión de la literatura, y estableció un consenso que recomienda la utilización de la FEC como tratamiento en la EICRa-CR, CD o CI<sup>37</sup>. El esquema aconsejado fue el de dos sesiones consecutivas semanales durante un mínimo de 8 semanas, si bien en la EICRa grados III-IV señalaron que podría ser beneficiosa la utilización de tres sesiones semanales durante el primer mes. Este esquema semanal debía mantenerse hasta alcanzar RC y recibir menos de 20 mg de metilprednisolona o equivalente (<0,5 mg/kg en pacientes pediátricos). En pacientes respondedores que no alcanzan RC recomendaron el paso a esquema quincenal y posteriormente mensual antes de discontinuar, según respuesta. En este documento recomendaron la suspensión del tratamiento si el paciente no alcanza RP tras 8 semanas de FEC<sup>37</sup>.
- ASFA: Su última actualización recomienda la utilización de la FEC en el tratamiento de rescate de la EICRa con un grado 1C de recomendación, siguiendo un esquema de dos sesiones semanales hasta obtener respuesta, para pasar posteriormente a dos sesiones quincenales, previa discontinuación<sup>82</sup>.

Tabla 4. Estudios de uso de FEC en EICRa.

| Estudio           | Ref. | N   | Edad  | Nº línea  | Piel |           | Hígado |           | GI |           | Tasa de respuesta global (%) | Supervivencia |
|-------------------|------|-----|-------|-----------|------|-----------|--------|-----------|----|-----------|------------------------------|---------------|
|                   |      |     |       |           | N    | Respuesta | N      | Respuesta | N  | Respuesta |                              |               |
| Greinix, 2000*    | (83) | 21  | 27-55 | 2ª        | 21   | 81%       | 12     | 66%       | 4  | 0%        | 60%                          | 57% (2a)      |
| Messina, 2003     | (84) | 33  | 0-20  | 2ª        | 33   | 76%       | 15     | 60%       | 20 | 75%       | 75%                          | 69% (5a)      |
| Kanold, 2005      | (58) | 41  | <18   | 2ª        | 32   | 78%       | 22     | 59%       | 25 | 64%       | 73%                          | 56% (1a)      |
| Garban, 2005      | (54) | 12  | 23-63 | 2ª        | 12   | 83%       | 2      | 0%        | 5  | 40%       | 75%                          | -             |
| Greinix, 2006*    | (56) | 59  | 21-60 | 2ª        | 57   | 82%       | 23     | 61%       | 15 | 61%       | 60%                          | 50% (4a)      |
| Berger, 2007      | (51) | 15  | 6-18  | ≥2 líneas | 14   | 73%       | -      | -         | -  | 60%       | 60%                          | 72% (1a)      |
| Kanold, 2007      | (35) | 12  | 4-18  | ≥2 líneas | 10   | 83%       | -      | -         | 6  | 83%       | 78%                          | 73% (4a)      |
| Perfetti, 2008    | (52) | 23  | 18-66 | 2ª        | 22   | 66%       | -      | -         | -  | 0%        | 52%                          | 48% (1a)      |
| Calore, 2008      | (55) | 15  | 1-18  | 2ª        | 13   | 80%       | 1      | 100%      | 14 | 100%      | 100%                         | 85% (2a)      |
| Merlin, 2010      | (60) | 12  | 2-18  | ≥2 líneas | 11   | -         | 4      | -         | 9  | -         | 83%                          | 57% (5a)      |
| Perotti, 2010     | (62) | 50  | <18   | 2ª        | 47   | 78%       | 24     | 100%      | 11 | 73%       | 68%                          | 44% (4a)      |
| Jagasia, 2013     | (71) | 57  | 16-67 | 2ª        | -    | -         | -      | -         | -  | -         | 66%                          | 45% (2a)      |
| Das Gupta, 2014   | (70) | 128 | 17-67 | 2ª        | -    | -         | -      | -         | -  | -         | 77%                          | 56% (2a)      |
| Calore, 2015      | (73) | 72  | 1-54  | 1ª y 2ª   | 64   | 90%       | 12     | 92%       | 55 | 85%       | 72%                          | 71% (5a)      |
| Malagola, 2016    | (59) | 45  | 21-66 | 2ª        | 45   | -         | -      | -         | -  | -         | 91%                          | 50% (1a)      |
| Niittyuopio, 2018 | (74) | 52  | 21-68 | ≥2 líneas | 31   | 80%       | 41     | 49%       | 3  | 33%       | 62%                          | 33% (2.5a)    |
| Sakellari, 2018*  | (85) | 21  | 22-67 | 2ª y 3ª   | -    | -         | -      | -         | -  | -         | 84%                          | 52,5% (1a)    |

\*Estudios prospectivos



Tabla 5. Guías y consensos sobre el tratamiento de EICRa con FEC.

| Guías/consensos                                 | Autor                              | Referencia | Tipo EICR     | Edad            |
|---|------------------------------------|------------|---------------|-----------------|
| <b>Guías</b>                                    |                                    |            |               |                 |
| FRENCH GUIDELINES                               | Kanold J, Transfusion 2007         | 35         | EICRa y EICRc | Niños           |
| ITALIAN GUIDELINES                              | Pierielli L, Transfusion 2012      | 86         | EICRa y EICRc | Niños y adultos |
| UK BCSH/BSBMT GUIDELINES                        | Dignan FL, Br J Haematol 2012      | 64         | EICRa y EICRc | Niños y adultos |
| US ASBMT RECOMMENDATIONS                        | Martin P, BBMT 2012                | 3          | EICRa         | Niños y adultos |
| EBMT-ELN GUIDELINES                             | Ruutu T, BMT 2013                  | 5          | EICRa y EICRc | Adultos         |
| EUROPEAN DERMATOLOGY FORUM                      | Knobler R, JEADV 2013              | 10         | EICRa y EICRc | Niños y adultos |
| UK GUIDELINES                                   | Das-Gupta E, BMT 2014              | 66         | EICRa         | Niños y adultos |
| US ASFA GUIDELINES                              | Schwartz J, J Clin Apher 2016      | 82         | EICRa y EICRc | Niños y adultos |
| UK GUIDELINES                                   | Alfred A, BJH 2017                 | 37         | EICRa y EICRc | Niños y adultos |
| ITALIAN GUIDELINES                              | Pierelli L, Transfusion 2018       | 81         | EICRa y EICRc | Niños y adultos |
| <b>Revisión sistemática/metaanálisis</b>        |                                    |            |               |                 |
| COCHRANE REVIEW                                 | Weitz M, Cochrane Review 2014      | 87         | EICRa y EICRc | Niños           |
| REVIEW OF PROSPECTIVE STUDIES                   | Abu-Dalle I, BBMT 2014             | 11         | EICRa y EICRc | Niños y adultos |
| REVIEW OF RETROSPECTIVE AND PROSPECTIVE STUDIES | Bredeson C, Curr Oncol 2014        | 88         | EICRa y EICRc | Niños y adultos |
| SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS             | Zhang H, Pts Prefer Adherence 2015 | 89         | EICRa         | Niños y adultos |

---

## **4.2. INDICACIONES DE FEC EN EICRa: RECOMENDACIONES**

---

A continuación, siguiendo los datos disponibles en la literatura, las guías clínicas y los consensos revisados en el apartado anterior, y nuestra propia experiencia, establecemos las siguientes recomendaciones:

- **Tratamiento de segunda línea:** La FEC se recomienda como tratamiento de 2ª línea en pacientes con EICRa-CR o CD (II/B).
- **Tratamiento de primera línea en sustitución del corticoide:** La FEC podría ser una opción como tratamiento de 1ª línea en aquellos pacientes en los que deseamos evitar el aumento de inmunosupresión debido a la presencia de complicaciones infecciosas activas y significativas (enfermedad por citomegalovirus, virus de Epstein Barr, cistitis hemorrágica o infección fúngica invasora), así como en pacientes con alto riesgo de recaída (III/C).
- **Tratamiento de primera línea asociado al corticoide:** La FEC podría ser una opción en aquellos pacientes, especialmente de edad pediátrica, particularmente vulnerables a las consecuencias de la EICR en sí misma y al tratamiento inmunosupresor de forma prolongada (III/C).
- **Tratamiento de tercera y posteriores líneas:** Se podría plantear la FEC como 3ª o posteriores líneas, teniendo en cuenta que las tasas de respuesta se reducen de forma significativa y que aumenta la mortalidad relacionada con el trasplante, especialmente la de causa infecciosa (III/C).
- **Tratamiento de profilaxis de EICR:** no hay suficiente evidencia para realizar recomendaciones del uso de la FEC para prevenir la EICR.

---

## **4.3. ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FEC EN EICRa**

---

### **4.3.1. ESQUEMA DE TRATAMIENTO**

El esquema de tratamiento de FEC óptimo y la evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRa-CR/CD son probablemente los aspectos más complejos y controvertidos del manejo de esta entidad. En líneas generales, no existe evidencia científica suficiente para establecer de forma categórica ni el esquema a seguir ni unas indicaciones acerca de las herramientas a

usar en la evaluación de la respuesta, de su propia definición, del momento en el que se ha de realizar y de cómo se ha de modificar el tratamiento en función de la misma.

Debido a que la evidencia científica de la FEC se basa mayoritariamente en estudios retrospectivos muy heterogéneos, siendo escasos los estudios prospectivos y existiendo una carencia de ensayos clínicos con doble ciego, no hay un esquema de tratamiento estandarizado para el tratamiento de la EICR. Basado en los datos disponibles derivados de la literatura, de las guías clínicas/consensos revisados en el apartado anterior y de nuestra propia experiencia, recomendamos la utilización de la FEC en la EICRa atendiendo al siguiente esquema:

- **Frecuencia de sesiones (1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> mes de inicio de tratamiento):** esquema semanal, consistente en dos sesiones (en días consecutivos o no) a la semana
- **Duración del tratamiento inicial:** el esquema semanal debe mantenerse durante un mínimo de 8 semanas, tras lo cual podrá suspenderse el tratamiento si el enfermo ha alcanzado RC y ha discontinuado el tratamiento con esteroides

#### **4.3.2. CRITERIOS DE GRADACIÓN DE LA EICRa**

El grupo de consenso que ha elaborado la presente guía recomienda el uso de los criterios MAGIC (Tabla 6) para la clasificación de gravedad de la EICRa tanto en adultos como en niños<sup>90</sup>, ya que evalúan de forma más precisa y reproducible la afectación de órganos, especialmente la GI. La clasificación clásica publicada por Glucksberg<sup>91</sup> en 1972 y por Pzepiorka<sup>92</sup> en 1994 también pueden ser utilizadas.

Tabla 6. Criterios MAGIC para la gradación de la EICRa.

| Clasificación por órganos | Piel (eritema activo solamente)   | Hígado (bilirrubina) | GI superior                                    | GI bajo (material fecal/día)  |
|---------------------------|---|----------------------|--|---|
| 0                         | No activo (eritematoso)<br>EICR <i>rash</i>   | <2 mg/dl             | No o intermitente: náuseas, vómitos o anorexia | Adultos: <500 ml/día o <3 episodios/día<br>Niños: <10 ml/kg/día o <4 episodios/día                                |
| 1                         | <i>Rash</i> maculopapular <25% SC   | 2-3 mg/dl            | Persistente: náuseas, vómitos o anorexia       | Adultos: 500-999 ml/día o 3-4 episodios/día<br>Niños: 10-19,9 ml/kg/día o 4-6 episodios/día                       |
| 2                         | <i>Rash</i> maculopapular 25-50% SC   | 3,1-6 mg/dl          | -  | Adultos: 1.000-1.500 ml/día o 5-7 episodios/día<br>Niños: 20-30 ml/kg/día o 7-10 episodios/día                    |
| 3                         | <i>Rash</i> maculopapular >50% SC   | 6,1-15 mg/dl         | -  | Adultos: >1.500 ml/día o >7 episodios/día<br>Niños: >30 ml/kg/día o >10 episodios/día                             |
| 4                         | Eritrodermia generalizada (>50% SC), presencia de bullas y lesiones descamativas >5%              | >15 mg/dl            | -  | Dolor abdominal intenso con o sin íleo o heces con sangre abundante (independientemente del volumen de las heces) |
| Clasificación global      | Según la afectación más grave del órgano diana  |                      |  |   |
| 1                         | Piel en estadio 1-2 sin afectación hepática ni GI   |                      |  |   |
| 2                         | Piel en estadio 3 y/o estadio 1 hepático y/o estadio 1 GI superior y/o estadio 1 GI inferior      |                      |  |   |
| 3                         | Estadio 2-3 hepático y/o estadio 2-3 GI inferior con estadio 0-3 piel y/o estadio 0-1 GI superior |                      |  |   |
| 4                         | Estadio 4 en piel, hepático o GI inferior, con GI superior en estadio 0-1                         |                      |  |   |

La actividad de la EICRa en piel, intestino e hígado debe ser evaluada como mínimo cada 7 días con la puntuación MAGIC del grado de EICRa. La evaluación semanal tiene como objetivos fundamentales asegurar de forma temprana que la respuesta a la FEC es la adecuada y reducir progresivamente los corticoides o, en caso contrario, detectar lo antes posible un fallo terapéutico que aconseje un tratamiento de rescate.

#### **4.3.3. DEFINICIÓN DE RESPUESTA**

En la actualidad no existe un consenso sobre la definición de respuesta en la EICRa-CR/CD. Las definiciones que se muestran en esta Guía se han basado en la revisión de la literatura sobre el manejo de la EICR-CR/CD y en la experiencia personal del grupo redactor, optando por las más sencillas y menos sujetas a confusión.

- Respuesta completa (RC): se define como la resolución de la afectación de todos los órganos inicialmente afectados
- Respuesta parcial (RP): se define como una mejoría de más del 50% en todos los órganos inicialmente afectados
- Enfermedad estable (EE): definida como mejoría de los signos y síntomas de EICR que no alcanza criterio de RP, en ausencia de progresión
- Enfermedad progresiva (EP): definida como el empeoramiento de la EICR

#### **4.3.4. MOMENTOS DE VALORACIÓN Y MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON FEC EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA**

En cuanto a la toma de decisiones terapéuticas en función de la respuesta, el grupo redactor de esta Guía recomienda realizar valoración de la EICRa a las 2 semanas, a las 4 semanas y a las 6 semanas de tratamiento (Figura 1). No obstante, estas son recomendaciones generales, de forma que ante una progresión franca de la EICR en cualquier momento en un paciente concreto, el médico responsable puede considerar el inicio de otro tratamiento de rescate asociado o no a la FEC. También es importante recordar que los tiempos de respuesta varían en función del órgano afecto, siendo más cortos para la piel y más prolongados para el intestino o el hígado.

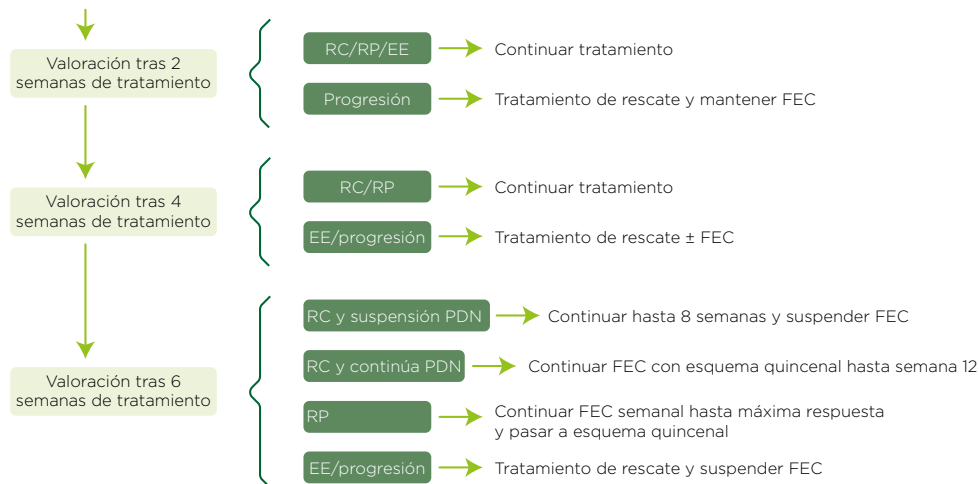
- o Tras 2 semanas de tratamiento con FEC, los pacientes que toleren adecuadamente la FEC y que hayan alcanzado una RC, RP o EE deberán continuar el mismo. Aquellos con progresión de la EICR serán candidatos a tratamiento de rescate. Si bien no existen datos al respecto, en la situación de progresión e inicio de rescate recomendamos mantener la FEC en tanto que no se puede descartar de forma tan temprana que pueda tener un ulterior beneficio terapéutico
- o Tras 4 semanas de tratamiento con FEC, si el paciente ha obtenido una RC o RP deberá continuar con la FEC semanal. Aquellos con EE o progresión tras 4 semanas deberán recibir tratamiento de rescate, manteniendo o no la FEC
- o Tras 6 semanas de tratamiento con FEC, si el paciente ha alcanzado una RC y se ha conseguido suspender la corticoterapia, se recomienda completar la FEC semanal hasta un total de tratamiento de 8 semanas, y parar sin necesidad de reducir frecuencia de las sesiones o de realizar mantenimiento. Si el paciente aún requiere corticoides, recibirá FEC quincenal hasta completar 12 semanas. Para los pacientes con RP a las 6 semanas se recomienda continuar la FEC semanal hasta la obtención de la máxima respuesta y continuar con esquema quincenal. En caso de EE o progresión se deberá optar por un tratamiento de rescate, suspendiendo la FEC

*Consideraciones:*

- En pacientes con afectación grave, especialmente grados III-IV GI, se debe valorar la realización de un esquema intensivo con 3 sesiones semanales hasta objetivar respuesta, o al menos durante la primera semana de tratamiento (II/C)
- En caso de utilizar sistemas *off-line* que procesan 1-2 volemias, se podría valorar realizar 1 sesión a la semana, tal como se describe en la definición de ciclo del capítulo correspondiente (III/C)

Figura 1. Esquema tratamiento FEC en EICRa y modificaciones en función de la respuesta.

**Inicio FEC semanal (2 sesiones)**



**4.3.5. RECOMENDACIONES SOBRE LA REDUCCIÓN DE INMUNOSUPRESORES Y CORTICOTERAPIA CONCOMITANTES**

Si la indicación de la FEC se hizo por presentar el paciente corticodependencia, la reducción progresiva de esteroides podría comenzarse al finalizar la semana 2 con el objetivo de una reducción de la dosis del 50% en las primeras 4 semanas y una reducción del 50% adicional en las siguientes 4 a 8 semanas. Si se trata de un paciente con EICR-CR y/o con alto riesgo de complicaciones en relación al tratamiento inmunosupresor, se puede iniciar una reducción más temprana de la dosis de corticoides a la espera de la respuesta de la FEC. Un régimen sugerido es la reducción de un 5-10% de la dosis por semana.

## 5 INDICACIONES DE FEC, ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN EICRc

### 5.1. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA Y LAS GUÍAS CLÍNICAS/CONSENSOS EN RELACIÓN AL ESQUEMA TERAPÉUTICO

#### 5.1.1. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Aunque, de nuevo, no existe unanimidad<sup>3,5,64</sup>, se recomienda utilizar los criterios descritos en el documento de la EBMT-NIH-CIBMTR *Task Force*, recientemente publicado<sup>65</sup>:

#### EICRc-CR:

- Progresión de EICRc tras tratamiento con prednisona  $\geq 1$  mg/kg/día durante 1-2 semanas
- EICRc estable tras tratamiento con prednisona  $\geq 0,5$  mg/kg/día (o 1 mg/kg/48 h) durante 2 meses. Este periodo de puede extender a 3-6 meses si la EICRc se presenta como esclerosis cutánea profunda

#### EICRc-CD:

- Imposibilidad de controlar los síntomas de EICRc al disminuir la dosis de prednisona por debajo de 0,25 mg/kg/día (o 0,5 mg/kg/48 h) en al menos 2 intentos, separados como mínimo 8 semanas

Por otro lado, una toxicidad de tratamiento (corticoides u otros inmunosupresores) también puede justificar un cambio del mismo.

Existe solo un ensayo fase II aleatorizado multicéntrico que ha evaluado el tratamiento estándar frente a corticoides más FEC en 95 pacientes con EICRc cutánea CR o CD/CI<sup>93</sup>. La pauta de FEC consistió en tres sesiones durante la primera semana, dos sesiones semanales hasta la semana 12, y posteriormente dos sesiones mensuales hasta la semana 24 en los pacientes respondedores. En este trabajo, la probabilidad de alcanzar algún grado de respuesta fue superior en la rama de FEC.

Otro estudio prospectivo es el de Foss y cols., en el que 25 pacientes con EICRc extensa CR recibieron como tratamiento de rescate FEC según un esquema de dos sesiones en días consecutivos con periodicidad quincenal (n=17 pacientes), o bien un procedimiento semanal (n=8 pacientes). En este trabajo 20 pacientes alcanzaron respuesta en afectación cutánea,



mientras que solo un paciente con afectación pulmonar y un paciente con afectación digestiva respondieron, lo que supuso una tasa de respuesta global del 64%<sup>94</sup>. Así mismo, Seaton *et al.* reportaron la evolución de 28 pacientes con EICRc avanzada que fueron tratados con FEC según un esquema de dos sesiones en días consecutivos quincenales durante 4 meses y posteriormente espaciando a pauta mensual, alcanzando un 48% de respuestas en la afectación cutánea, sin mejora en otros órganos<sup>95</sup>. Dignan y cols. reportaron una serie prospectiva de 38 pacientes que recibieron FEC como tratamiento de rescate de EICRc moderado o severo siguiendo un esquema de dos sesiones en días consecutivos según una pauta quincenal hasta obtener respuesta para posteriormente espaciar según un esquema mensual. En este trabajo se objetivó una tasa global de respuestas del 50% en toda la serie y del 70% en los pacientes que completaron 6 meses de tratamiento, permitiendo un descenso de la inmunosupresión en el 80% de este grupo con una mejora en la calidad de vida en el 94% de los pacientes que rellenaron los cuestionarios<sup>96</sup>. En 2018 Gandelman y cols. publicaron los resultados de un ensayo clínico prospectivo (NCT01324908) en el que 83 pacientes con EICRc refractaria y una mediana de 2 tratamientos previos recibieron FEC según un esquema de dos sesiones semanales durante 4 semanas, y posteriormente dos sesiones quincenales durante 8 semanas. En este trabajo el 62% de los pacientes presentaron mejoría clínica según el evaluador, y un 43,5% alcanzó respuesta según criterios NIH<sup>97</sup>.

En resumen, la mayoría de estudios retrospectivos de FEC recogidos en el capítulo previo avalan el papel de este procedimiento en la EICRc con tasas de eficacia elevadas, si bien la gran mayoría incluyen pacientes tratados de forma muy heterogénea, y por lo tanto no permiten extraer conclusiones en relación al esquema terapéutico.

### **5.1.2. CONSENSOS Y REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS**

A pesar de que existen tanto guías clínicas de los grupos de trabajo de aféresis como consensos de los grupos de trabajo de EICR que abordan el papel de la FEC en la forma crónica de esta entidad, la mayoría de estos documentos no profundizan en el esquema de tratamiento más óptimo, dada la falta de uniformidad al respecto de los diferentes estudios. A continuación se describen aquellas guías y consensos que realizan recomendaciones del plan de tratamiento que consideran más óptimo.

- SiEM/GITMO: Las recomendaciones realizadas en el año 2013 revisadas en el apartado anterior también abordan la EICRc, basándose en 23 trabajos que incluyeron 735 pacientes. En ellas se recomienda la FEC en la EICRc-CR o CI, independientemente de la extensión y gravedad<sup>39</sup>.

El esquema aconsejado es el de dos sesiones semanales hasta máxima respuesta, seguido por un espaciamiento de ciclos que se debe realizar de forma individualizada de acuerdo a la respuesta clínica alcanzada. El cumplimiento de este esquema se ha confirmado elevado en los centros italianos en el seguimiento realizado de forma reciente por parte de estas sociedades<sup>81</sup>.

- **BCSH/BSBMT**: En 2012, el grupo de trabajo BCSH/BSBMT consideró en sus Guías Clínicas con grado 1 de evidencia la FEC como tratamiento de segunda línea en la EICRc con afectación cutánea, oral o hepática y con un grado 2 de evidencia para tratamiento de tercera línea en otros órganos. En este consenso recomendaron la utilización de un esquema quincenal durante un mínimo de 3 meses<sup>98</sup>.
- **ASFA**: La última actualización de las guías ASFA recomienda la utilización de la FEC en el tratamiento de rescate de la EICRc con un grado 1B de recomendación siguiendo un esquema de dos sesiones semanales (a valorar quincenales si la afectación es exclusivamente cutáneo-mucosa) hasta obtener respuesta o durante 8-12 semanas, para pasar posteriormente a dos sesiones quincenales o mensuales hasta alcanzar máxima respuesta<sup>82</sup>.
- **Grupo de aféresis británico**: En el año 2017 el grupo de aféresis británico actualizó sus recomendaciones de 2014 basándose en la revisión de la literatura, y estableció un consenso que recomienda la utilización de la FEC como tratamiento en la EICRc-CR/CD o CI. El esquema aconsejado, basado en el hecho de que un estudio fase 2 prospectivo no mostró ventajas en pacientes que fueron tratados con esquemas intensivos semanales frente a quincenales<sup>94</sup>, fue el de dos sesiones consecutivas quincenales durante un mínimo de 6 ciclos ininterrumpidos, para posteriormente individualizar según respuesta<sup>37</sup>.

---

## **5.2. INDICACIONES DE FEC EN EICRc: RECOMENDACIONES**

---

- Tratamiento EICRc CR/CD en 2ª línea con afectación cutánea fundamental (I/B) y, con menor grado de evidencia, con afectación de otros órganos (II/B)
- Tratamiento de tercera y ulteriores líneas (II/B)
- Tratamiento de profilaxis de EICRc: no hay suficiente evidencia para realizar recomendaciones del uso de la FEC para prevenir la EICRc

### 5.3. ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FEC EN EICRc

#### 5.3.1. ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Basado en los datos disponibles derivados de la literatura, de las guías clínicas/consensos revisados en el apartado anterior y en nuestra propia experiencia, recomendamos la utilización de la FEC en la EICRc atendiendo al siguiente esquema:

- Frecuencia de sesiones:
  - o 1<sup>er</sup> mes → 4 sesiones:
    - ▶ Dos sesiones (en días consecutivos o no) cada dos semanas, o bien,
    - ▶ Una sesión semanal
  - o A partir del 2<sup>o</sup> mes:
    - ▶ Una/dos sesiones cada dos semanas

#### 5.3.2 CRITERIOS DE GRADACIÓN DE LA EICRc

Se recomienda utilizar los criterios de respuesta publicados por el *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease* (Tabla 7)<sup>99</sup>.

Tabla 7: Criterios de gradación de la EICRc del grupo de consenso en EICRc del NIH<sup>99</sup>.

| Puntuación  | 0   | 1   | 2   | 3   |
|---|---|---|---|---|
| <b>ESTADO GENERAL</b><br>ECOG (KPS)   | Asintomático y totalmente activo (ECOG: 0, KPS: 100%) | Sintomático, ambulatorio, limitación actividad física extenuante (ECOG: 1, KPS: 80-90%) | Sintomático, ambulatorio, se vale por sí mismo, deambula >50% del tiempo (ECOG: 2; KPS: 60-70%) | Sintomático, dificultad para su propio cuidado, >50% en sillón-cama (ECOG: 3-4; KPS <60%) |
| <b>PIEL</b> , puntuación % SC. Marcar todo lo que aplique:<br>- Rash maculopapular / eritema<br>- Liquen plano-like<br>- Esclerosis<br>- Lesiones papuloescamosas o ictiosis<br>- Queratosis pilaris-like | Ausencia de afectación                                | 1-18% SC  | 19-50% SC   | >50% SC   |

|  |                                   |  |   |  |
|--|-----------------------------------|--|---|--|
| Puntuación por manifestaciones cutáneas EICR | No presenta lesiones escleróticas |  | Esclerosis superficial (se puede pellizcar) | Marcar todo lo que proceda:<br>- Esclerosis profunda<br>- Esclerosis con fijación ósea<br>- Movilidad limitada<br>- Ulceración |
|--|-----------------------------------|--|---|--|

Otras manifestaciones no incluidas:

- Hiperpigmentación
- Prurito grave o generalizado
- Afectación explicada por completo por causa de no EICR (especifique):
- Hipopigmentación
- Afectación ungueal
- Poiquilodermia
- Afectación capilar

|  |                      |   |   |  |
|--|----------------------|---|---|--|
| <b>BOCA</b><br>Liquen plano-like presente:<br>- Sí<br>- No | No presenta síntomas | Síntomas leves que no dificultan la ingesta | Síntomas moderados que sí limitan parcialmente la ingesta | Síntomas graves con limitación grave de la ingesta |
|--|----------------------|---|---|--|

- Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):

|  |                      |   |  |   |
|--|----------------------|---|--|---|
| <b>OJOS</b><br>KCS confirmada por oftalmólogo:<br>- Sí<br>- No<br>- No explorado | No presenta síntomas | Sequedad ocular leve que no afecta actividad cotidiana (colirio lubricante <3 veces al día) | 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 | Sequedad ocular grave que afecta la actividad cotidiana (dolor) o incapacidad laboral por síntomas oculares o pérdida de visión por KCS |
|--|----------------------|---|--|---|

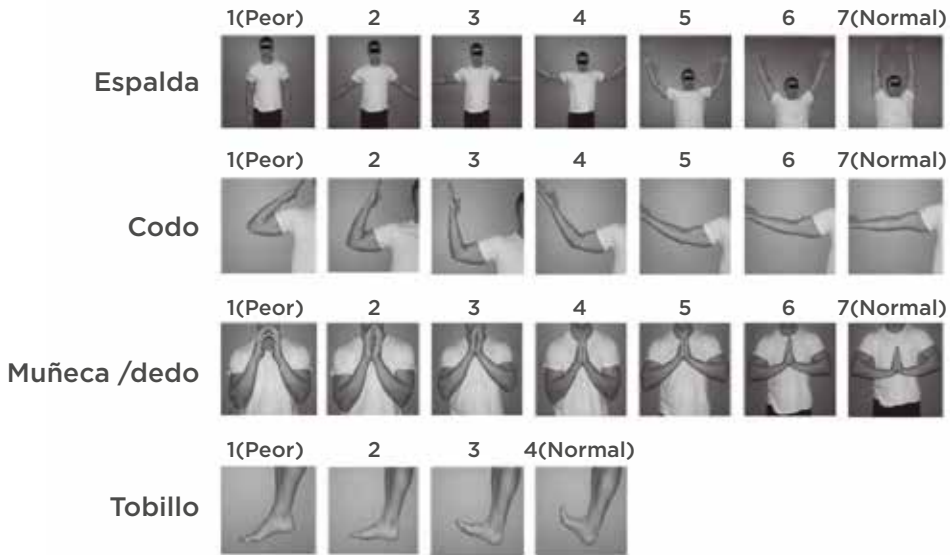
- Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):

|  |                      |                                    |  |  |
|--|----------------------|------------------------------------|--|--|
| <b>TRACTO GI</b><br>Marque todo lo que aplique:<br>- Membrana esofágica/ Estenosis alta o tercio medio esófago<br>- Disfagia<br>- Anorexia<br>- Náuseas<br>- Vómitos<br>- Diarrea<br>- Pérdida de peso $\geq 5\%$<br>- Imposibilidad de alimentación | No presenta síntomas | Síntomas sin pérdida de peso (<5%) | Síntomas que ocasionan pérdida del 5-15% peso o diarrea moderada sin interferencia significativa con las actividades de la vida diaria | Síntomas con pérdida >15% peso, que requiera suplementos nutricionales-calóricos adicionales, o dilatación esofágica o diarrea grave que interfiera de forma significativa en la vida diaria |
|--|----------------------|------------------------------------|--|--|

- Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):

|   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
| <b>HÍGADO</b>   | Función hepática normal y ALT o FA <3 x VN   | Bilirrubina total normal con ALT 3-5 x VN o FA ≥3 x VN  | Bilirrubina total elevada pero <3 mg/dl o FA >5 x VN   | Bilirrubina total elevada pero >3 mg/dl                                |
| - Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):   |  |   |  |  |
| <b>PULMÓN</b><br>Puntuación de síntomas   | No presenta síntomas   | Síntomas leves (taquipnea tras subir un tramo de escalera)  | Síntomas moderados (taquipnea al andar en suelo llano)   | Síntomas graves (taquipnea de reposo: necesidad de O <sub>2</sub> )    |
| Puntuación pulmón FEV1 (%)<br>- No realizado  | FEV1 ≥80%  | FEV1 60-79%   | FEV1 40-59%  | FEV1 <39%  |
| - Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):   |  |   |  |  |
| <b>APARATO LOCOMOTOR</b><br>Puntuación P-ROM (ver anexo)<br>Hombro (1-7):<br>Codo (1-7):<br>Muñeca/dedos (1-7):<br>Cadera (1-4):  | No presenta síntomas   | Rigidez leve en brazos o piernas. Rango de movimiento normal o reducción leve y no afectación de actividades de vida diaria | Rigidez en brazos o piernas o contracturas en articulaciones, fascitis, reducción moderada del rango de movimiento y no afectación de actividades de vida diaria |  |
| - Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):   |  |   |  |  |
| <b>TRACTO GENITAL</b><br>- No explorado<br>Actualmente sexualmente activo:<br>- Sí<br>- No  | No presenta signos   | Signos leves y mujeres con o sin molestias en la exploración  | Signos moderados y pueden tener molestias en la exploración  | Signos graves y pueden acompañarse o no de molestias en la exploración |
| - Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):   |  |   |  |  |
| <b>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)</b> |  |   |  |  |
| - Ascitis (serositis):<br>- Derrame pericárdico:<br>- Derrame pleural:<br>- Síndrome nefrótico:   | - Miastenia Gravis:<br>- Neuropatía periférica:<br>- Polimiositis:<br>- Pérdida de peso >5% sin síntomas GI: | - Eosinofilia >500/mcl:<br>- Plaquetas <100.000/mcl:<br>- Otros (especificar):  |  |  |
| <b>GRAVEDAD GLOBAL</b>  | No EICRc   | Leve  | Moderado   | Grave  |

*Escala fotográfica para evaluar rango de movimiento (P-ROM)*



Tras la puntuación de los distintos órganos, se debe clasificar de forma global en leve, moderado o grave utilizando las recomendaciones del Grupo de Consenso.

Tabla 8: Clasificación global de la EICRc.

| Número de órganos          | EICRc leve   | EICRc moderada | EICRc grave  |
|----------------------------|--------------|----------------|--------------|
| 1                          | Puntuación 1 | Puntuación 2   | Puntuación 3 |
| 2                          | Puntuación 1 | Puntuación 2   | Puntuación 3 |
| 3                          |              | Puntuación 1   | Puntuación 3 |
| <b>Afectación pulmonar</b> |              | Puntuación 1   | Puntuación 2 |

- EICRc leve: 1-2 órganos afectados con puntuación máxima de 1
- EICRc moderada:  $\geq 3$  órganos afectados con puntuación máxima de 1 o 1 órgano con puntuación de 2 o afectación pulmonar 1
- EICRc grave:  $\geq 3$  órganos afectados con puntuación máxima de 3 o afectación pulmonar de 2 o 3

### 5.3.3. DEFINICIÓN DE RESPUESTA

La evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRc-CR/CD es probablemente uno de los aspectos más complejos y controvertidos del manejo de esta entidad. No existe evidencia científica suficiente para establecer de forma categórica unas indicaciones acerca de las herramientas a usar en la evaluación de la respuesta, de su propia definición, del momento en el que se ha de realizar y de cómo se ha de modificar el tratamiento en función de la misma. Es por ello que los autores de esta Guía hemos consensuado unas recomendaciones que se basan en la revisión de la literatura sobre el manejo general de la EICR-CR/CD, del uso de la FEC y en la experiencia personal.

Son recomendaciones globales que intentan ser aplicables de forma relativamente sencilla en la práctica clínica habitual y que pueden no cubrir todas las situaciones de una enfermedad extraordinariamente pleomórfica.

Siguiendo las recomendaciones del *National Institute of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in chronic graft-versus-host disease*<sup>99</sup>, existen dos opciones para evaluar la respuesta al tratamiento:

1. El sistema de puntuación de gravedad de EICRc del NIH permite evaluar en la práctica clínica la afectación de cada órgano en el momento de iniciar la FEC y a lo largo de la evolución del paciente de forma sistematizada. Este sistema es útil y relativamente sencillo para tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria. Sin embargo, una de sus limitaciones es que no permite diferenciar entre lesiones activas y lesiones irreversibles-fijas. Por otro lado, tiene un efecto “techo”; por ejemplo, un paciente puede ser catalogado de gravedad 3 y teóricamente empeorar desde el punto de vista clínico pero no hay una puntuación superior a 3 que refleje su situación con más precisión
2. Los criterios de respuesta dirigidos fundamentalmente a la investigación. Estos criterios se clasifican ampliamente en “específicos de EICR crónica”, que miden directamente las manifestaciones específicas del órgano afecto por la EICRc, y en criterios “inespecíficos”, que podrían reflejar el impacto general de la EICRc, el tratamiento y la morbilidad en la calidad de vida del paciente (Tabla 9)

Tabla 9: Recomendaciones de valoración de respuesta específica de EICRc<sup>99</sup>.

| Medida                      | Evaluación clínica                         | Paciente informado                    |
|-----------------------------|--|---------------------------------------|
| Evaluaciones                | <i>NIH Skin Score</i> (0-3)                | N/A                                   |
|                             | <i>NIH Eye Score*</i> (0-3)                |                                       |
|                             | OMRS modificado (0-12)                     |                                       |
|                             | Bilirrubina total (mg/dl), ALT (U/l)       |                                       |
|                             | Fosfatasa alcalina (U/l)                   |                                       |
|                             | FEV1 (litros, % predicho)                  |                                       |
|                             | <i>NIH Joint Score</i> (0-3)               |                                       |
|                             | <i>Photographic range of motion</i> (4-25) |                                       |
| Síntomas                    | <i>NIH Lung Symptom Score</i> (0-3)        | <i>Lee Symptom Scale</i> (0-100)      |
|                             | <i>Upper GI Response Score</i> (0-3)       | <i>Skin itching</i> (0-10)            |
|                             | <i>Lower GI Response Score</i> (0-3)       | <i>Mouth sensitivity</i> (0-10)       |
|                             | <i>Esophagus Response Score</i> (0-3)      | <i>Chief eye complaint</i> (0-10)     |
| Escala de valoración global | Nada-leve-moderado-grave (0-3)             | Nada-leve-moderado-grave (0-3)        |
|                             | Escala de gravedad 0-10 (0-10)             | Escala de gravedad 0-10 (0-10)        |
|                             | <i>7 point change scale</i> (-3 a +3)      | <i>7 point change scale</i> (-3 a +3) |

\*Los componentes incluyen tanto los signos como los síntomas.

NIH: National Institutes of Health; OMRS: Oral Mucosa Rating Scale; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; ALT: alanina aminotransferasa; GI: gastrointestinal.

Hay que tener en cuenta que las disfunciones orgánicas claramente explicadas por otras causas que no son la EICRc se han de excluir de la valoración inicial y de la valoración de la respuesta a la FEC. También es importante intentar excluir de la valoración aquellas manifestaciones o disfunciones que sean irreversibles y por lo tanto no modificables por la FEC.

Se ha de evaluar cada órgano afecto. En la determinación de respuesta global se han de medir piel, mucosa oral e hígado en caso de que estén afectados. La respuesta global ha de reflejar los órganos que presentan mayor afectación, pero las respuestas pobres en otros órganos también han de ser consideradas. La respuesta debe determinar la necesidad de tratamiento sistémico y el esquema de tratamiento:

- Respuesta completa: resolución de manifestaciones activas de EICRc y suspensión del tratamiento con corticoides



- Respuesta parcial: >50% de mejora en la puntuación de afectación orgánica específica (piel, hígado o mucosa oral) respecto al basal<sup>99</sup> y/o >50% de reducción del tratamiento con corticoides y/o 25% de mejora en la puntuación cuando las alteraciones iniciales eran inferiores al punto medio de la escala. Cuando las alteraciones iniciales son <25% del punto medio de la escala, solo es posible RC (no RP)
- Respuesta mínima: <50% de mejora en la puntuación de afectación orgánica específica (piel, hígado o mucosa oral) respecto al basal<sup>99</sup> y/o una reducción del 25-50% del tratamiento con corticoides
- Enfermedad estable: sin mejoría de las puntuaciones de afectación orgánica específica (piel, hígado o mucosa oral) respecto al basal<sup>99</sup>, y sin reducción del tratamiento con corticoides
- Enfermedad progresiva: empeoramiento de las puntuaciones de afectación orgánica específica (piel, hígado o mucosa oral)<sup>99</sup>, afectación de un nuevo órgano o aumento del tratamiento inmunosupresor
- Respuesta máxima: respuesta parcial estable durante 3 meses con tratamiento con corticoides reducido a dosis bajas y estables

#### **5.3.4. MOMENTOS DE VALORACIÓN Y MODIFICACIÓN DEL PLAN TERAPÉUTICO EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA EN LA EICRc**

- Se recomienda hacer una primera valoración del paciente a las 4-6 semanas para añadir tratamiento de rescate sin suspensión de FEC en pacientes que presentan progresión (Figura 2)
- Se realizará nueva valoración a las 12 semanas:
  - o En pacientes que alcanzan RC a las 12 semanas, valorar pasar a 1-2 sesiones/mes durante al menos otras 12 semanas
  - o En pacientes que se encuentren a las 12 semanas con RP o con EE, pero habiendo podido reducir los corticoides, se recomienda continuar con esquema quincenal
  - o En pacientes con EE sin reducción de corticoides o en progresión a las 12 semanas de tratamiento, se recomienda añadir tratamiento de rescate, con o sin suspensión de FEC (individualizar)

- Se realizará nueva valoración a las 24 semanas de tratamiento:
  - o En pacientes que alcanzan RC, suspender FEC
  - o En pacientes que alcanzan RP, o bien se encuentran en EE con reducción de prednisona, se recomienda pauta mensual hasta máxima respuesta o hasta suspensión del corticoide
  - o En pacientes que no han alcanzado ningún grado de respuesta (EE sin reducción de prednisona o progresión), se recomienda tratamiento de rescate (o cambio de esquema terapéutico) con suspensión de FEC
- Consideraciones:
  - o En pacientes respondedores con afectación grave, especialmente cutánea esclerodermiforme y bronquiolitis obliterante, se debe valorar la posibilidad de espaciar el intervalo de sesiones (esquema mensual) antes de la suspensión definitiva de la FEC, dado que la respuesta máxima en estos pacientes suele obtenerse de forma más tardía
  - o En pacientes con síndrome de solapamiento se debe valorar la afectación predominante y la que ha motivado el inicio de la FEC. Si esta afectación pertenece al espectro de la EICRa debe iniciarse el tratamiento según esquema de enfermedad aguda, para pasar posteriormente a esquema de crónica una vez resuelta o alcanzada la máxima respuesta en dicha afectación
  - o Se recomienda, en la medida de lo posible, no hacer coincidir en el tiempo la disminución/suspensión de los corticoides con el momento de espaciar las sesiones de FEC, así como que no coincida la suspensión de los corticoides con la suspensión de la FEC con el fin de evitar un rebrote de los síntomas de EICRc

No existe acuerdo general sobre cuál ha de ser la periodicidad de evaluación de la respuesta en un paciente que recibe un tratamiento de rescate para la EICRc. Las recomendaciones recogidas por los autores en este apartado responden a la revisión de la literatura y a la experiencia personal y se han reflejado con un objetivo de aplicabilidad clínica práctica en la Figura 2.

No hay tampoco acuerdo general sobre la duración óptima de FEC: aproximadamente el 10% de los pacientes con EICRc que reciben FEC pueden beneficiarse del tratamiento durante 12-24 meses, especialmente aquellos pacientes que alcanzan una RP con FEC o que experimentan un brote de EICRc después de la interrupción de FEC<sup>43</sup>.

Se recomienda, asimismo, iniciar descenso de los corticoides en cuanto se observe mejoría clínica del paciente, para lo cual son de gran utilidad las escalas de valoración de la respuesta por el propio paciente<sup>93</sup>. A continuación, se reducirá progresivamente el resto de fármacos inmunosupresores.

Figura 2. Esquema de tratamiento FEC en EICRc y modificaciones en función de la respuesta.



### 5.3.5. BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Aunque se han descrito numerosos biomarcadores que se asocian con el diagnóstico, gravedad y respuesta al tratamiento<sup>100-104</sup>, no existe por el momento confirmación de su utilidad clínica, por lo que el grupo, por el momento, recomienda participar en estudios que incluyan el análisis de biomarcadores, pero no su uso clínico.

## 6 CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS O RELATIVAS

La FEC es un procedimiento terapéutico muy seguro. En una revisión de 2017 donde se analizaron más de medio millón de tratamientos con FEC publicados en todo el mundo desde el año 1987, la incidencia de efectos adversos fue menor del 0,003%<sup>105</sup>.

Las contraindicaciones son las siguientes:

### ABSOLUTAS

- Alergia a los psoralenos (se puede intuir en caso de alergia a los higos o al apio, así como reacciones cutáneas al contacto con las hojas de las zanahorias)
- Pacientes con fotosensibilidad
- Embarazo

### RELATIVAS

- Afaquia: por el riesgo de lesión retiniana al no disponer de lente
- Alteraciones hematológicas: ver apartado 3.4 “Criterios analíticos mínimos para iniciar el procedimiento”
- Fiebre: por sí sola no es una contraindicación, pero el tratamiento debe ser demorado hasta completar el estudio etiológico de la fiebre
- Alteraciones cardiovasculares y/o renales: deben ser valoradas para prevenir complicaciones relacionadas con el balance de fluidos
- Diarrea grave (>1 l/día): puede ser una contraindicación relativa debido a la inestabilidad hemodinámica
- Antecedente de trombocitopenia inducida por heparina (en caso de emplear este anticoagulante)

## 7 RECOMENDACIONES DURANTE Y POST-AFÉRESIS

La fotoaféresis extracorpórea es un proceso que los pacientes, de forma general, toleran bien. Las complicaciones, que se revisarán en el siguiente capítulo, se dan con frecuencia baja. En la buena tolerancia intervienen sobre todo los cuidados generales que se administran a estos pacientes durante (y también después) de la aféresis. Conviene recordar que el estado general de los pacientes con EICR puede ser muy diferente en los casos de enfermedad aguda y crónica y según los órganos afectos.

Recomendaciones generales comunes a todos los procesos de aféresis<sup>106,107</sup>:

- Revisar la solicitud del proceso, indicación, antecedentes de interés del paciente y cualquier información clínica que pueda ser relevante e interferir con el proceso de aféresis: citopenias, patología cardíaca o respiratoria, trastornos de coagulación, etc.
- Realizar una valoración del paciente antes de comenzar el proceso. Revisar tensión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura previas al proceso, así como la última analítica del paciente. La frecuencia de controles analíticos podrá variar en función de si la EICR es aguda o crónica. Tener en cuenta que puede ser necesario transfundir a pacientes con trombopenia o anemia graves antes del proceso, o programar un control post-proceso. Conviene recordar en este punto que se requiere consentimiento informado del paciente
- Particularmente en los pacientes de bajo peso y/o bajo hematocrito, se requiere valorar el VEC por si fuera necesario purgar el separador celular con CH
- Canalización y cuidado de los accesos venosos
- Durante el proceso:
  - o Ajustar velocidad del flujo de extracción en función de la tolerancia del paciente y del flujo permitido por el tipo de acceso venoso
  - o Cuidados en relación con el anticoagulante: si se emplea citrato, valorar la administración de calcio vía oral y/o intravenosa para la profilaxis de la hipocalcemia. Si se emplea heparina, vigilar signos de sangrado e informar al paciente de que el sangrado se puede producir incluso después de haber finalizado la aféresis

- Cuidados al finalizar el proceso:

- o Evitar que el paciente se levante de forma brusca para evitar la hipotensión
- o Cuidado de las vías de acceso

Recomendaciones específicas para la fotoaféresis<sup>108</sup>:

- Durante el proceso:

- o En la fotoaféresis realizada con sistema en una etapa (Therakos®), el proceso finaliza tras la administración del producto iluminado y la reinfusión de los hematíes residuales en el sistema
- o En los procesos realizados con el sistema en cuatro etapas hay que tener en cuenta los cuidados durante la administración del producto iluminado. En primer lugar, el producto tiene que estar identificado para poder comprobar la asignación del producto al paciente. Durante la infusión se mantendrán los cuidados similares a los que se realizan durante las transfusiones/infusiones de progenitores:
  - ▶ Vigilancia de signos de reacción (fiebre, disnea)
  - ▶ El volumen del producto puede variar entre 100 y 300 ml: se requiere ajustar la velocidad de infusión a la tolerancia del paciente

- Post-proceso:

- o El riesgo particular de la fotoaféresis, que lo diferencia de otros procesos, es la fotosensibilización. Se recomienda a los pacientes que no se expongan a la luz solar de forma directa y que empleen cremas con filtros solares y gafas de sol, particularmente en las 24 horas siguientes al proceso

## 8 COMPLICACIONES

Una revisión reciente, en la que se incluían trabajos con un total de más de 500.000 tratamientos realizados, destacaba que los eventos adversos reportados suponían menos del 0,003%<sup>105</sup>. La FEC es por tanto un proceso que de forma general se tolera bien, aunque no está exento de riesgos o posibles complicaciones.

En los ensayos clínicos publicados, de forma general, no se han documentado complicaciones más frecuentes que en las ramas control<sup>37</sup>.

### **8.1. RELACIONADAS CON EL CATÉTER Y EL PROCEDIMIENTO**

Se han descrito efectos adversos generales comunes a todos los procesos de aféresis, como hipotensión transitoria, hipocalcemia, náuseas o cefalea, que son leves e infrecuentes.

Como se ha comentado en capítulos anteriores, para la realización de estos procesos se requiere un acceso venoso adecuado mantenido en el tiempo durante varios meses. El mantenimiento de un catéter central aumenta los riesgos de infección y de trombosis, ambos ya de por sí elevados en pacientes inmunodeprimidos y con EICR<sup>106,108,109</sup>. La trombosis asociada a los catéteres es variable (7-62%), y la trombosis asociada al trasplante alogénico y a la EICR también, y puede llegar hasta el 35% en EICRc y el 47% en EICRa, por lo que la vigilancia de los signos de trombosis en estos pacientes debe ser constante<sup>25</sup>.

### **8.2. INFECCIONES**

Las infecciones son el evento adverso más frecuente en los pacientes en tratamiento por EICR.

En los ensayos publicados no se han encontrado diferencias significativas en la tasa de infecciones en la rama de FEC en comparación con la rama control.

El manejo se realizará de forma similar a los pacientes sometidos a alo-TPH. Se recomienda tener en cuenta que las infecciones que cursen con inestabilidad hemodinámica o con bacteriemia pueden suponer una contraindicación temporal al tratamiento con FEC.

---

### **8.3. CITOPENIAS**

---

Mínimas pérdidas por los procesos continuados pueden llegar a ocasionar anemia leve en estos pacientes. No se espera que haya citopenias significativas secundarias al tratamiento con FEC, por lo que si aparecieran sería necesario descartar otras causas más frecuentes en estos pacientes.

---

### **8.4. ACTITUD EN CASO DE RECAÍDA DE LA HEMOPATÍA DE BASE**

---

La recaída de la hemopatía de base en el contexto de un paciente que presenta EICR activa resulta siempre un reto complejo. El hecho de que los linfocitos del receptor se hayan hecho tolerantes a las células tumorales, pero no así al resto de tejidos del receptor, resulta un área de estudio biológico.

Es difícil realizar unas indicaciones generales para todos los pacientes, ya que en estos casos hay que individualizar en función del paciente.

No es infrecuente que los pacientes en tratamiento con FEC estén recibiendo concomitantemente tratamientos inmunosupresores. Ante la recaída, se suele realizar disminución/suspensión rápida de estos tratamientos. El grupo considera que mantener un tratamiento inmunomodulador como es la FEC se puede plantear como opción para no suspender de forma tan brusca todos los tratamientos para el EICR que está recibiendo el paciente.



## 9 CUMPLIMIENTO DE ESTÁNDARES JACIE

La FEC viene recogida en la 7ª edición JACIE en tres diferentes estándares:

1. El estándar B3.3 corresponde al capítulo de personal del programa clínico de TPH. En este estándar se recoge que los médicos implicados en el manejo de pacientes receptores de alo-TPH deben estar familiarizados con el tratamiento de la EICR con FEC.
2. El estándar B7.10 ya entra en más detalle y requiere que haya una política para la indicación y la administración segura de FEC. En concreto el estándar requiere:
  - Que haya una consulta entre el médico responsable del paciente y el médico o el centro responsable de la realización de la FEC antes del inicio de la terapia
  - Además, antes de empezar la FEC es necesario escribir un plan de tratamiento donde se especifiquen el diagnóstico del paciente y la gravedad de la EICR, qué órganos están afectados, la periodicidad de la FEC y cualquier otro factor que pueda afectar a la administración segura de la misma
  - También se requiere que esté en el archivo del paciente un informe con los detalles de las sesiones de FEC administradas que incluya una evaluación de la respuesta
  - Por último, la unidad que realice la FEC debe seguir procedimientos normalizados de trabajo (PNT) apropiados para la condición clínica del paciente
3. El estándar C8.17 corresponde al capítulo de control de procesos de la unidad de aféresis. El estándar requiere que existan políticas para administrar la FEC de forma segura a los pacientes. En concreto:
  - Antes de empezar la FEC es necesario escribir un plan de tratamiento donde se especifique el diagnóstico del paciente y la gravedad de la EICR, qué órganos están afectados, la periodicidad de la FEC y cualquier otro factor que pueda afectar a la administración segura de la FEC

- La FEC debe ser realizada de acuerdo a PNT escritos por la unidad donde se realizarán las sesiones de FEC, y deben ser apropiados para la condición clínica del paciente
- Un informe final de los detalles de las sesiones de FEC debe estar incluido en la historia del paciente

Desde el año 2017 está vigente el acuerdo entre JACIE, la fundación CAT y la ONT. Por este acuerdo se realiza una auditoría conjunta JACIE-CAT-ONT, concediéndose un certificado único. Los centros deberán cumplir los estándares JACIE y también un anexo de estándares CAT que incluye, entre otros, que el Servicio de Transfusión esté certificado por CAT para la “actividad práctica transfusional”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood*. 2014;124(3):363-73.
2. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, *et al*. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood*. 2009;113(13):2888-94.
3. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1150-63.
4. Nygaard M, Karlsmark T, Andersen NS, Schjødt IM, Petersen SL, Friis LS, *et al*. Extracorporeal photopheresis is a valuable treatment option in steroid-refractory or steroid-dependent acute graft versus host disease—experience with three different approaches. *Bone Marrow Transplant [Internet]*. Springer US; 15 de enero de 2019;54(1):150-4.
5. 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 Transplant*. 2014;49(2):168-73.
6. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, *et al*. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1744-51.
7. Peritt D. Potential mechanisms of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(SUPPL. 2):7-12.
8. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2002;100(3):941-7.
9. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, *et al*. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297-303.
10. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, *et al*. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28 Suppl 1:1-37.
11. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, Antar A, Bazarbachi A, Djulbegovic B, *et al*. Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute or Chronic Graft-versus-Host Disease: Results of a Systematic Review of Prospective Studies. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet]*. Elsevier Ltd; 2014;20(11):1677-86.
12. Castagna L, Morabito L, Mauro E, Perotti C, Bramanti S, Sarina B, *et al*. First-line extracorporeal photochemotherapy for acute GVHD after unmanipulated haploidentical BMT following nonmyeloablative conditioning and post transplantation CY. *Bone Marrow Transplant [Internet]*. Nature Publishing Group; 2014;49(2):317-8.
13. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis—An Overview. *Front Med [Internet]*. 2018;5(August):1-8.
14. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, *et al*. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. England; mayo de 2008;336(7653):1106-10.
15. Whittle RM, Denney H, Chantry AD, Alfred A, Taylor PC. Comparison of the CELLEX and UVAR-XTS closed-system extracorporeal photopheresis devices in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Apher*. 2017;32(6):462-73.
16. European Commission. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. 2017. (EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice).
17. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components 19th edition [Internet]. 2017.

18. Messina C, Locatelli F, Lanino L, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2003;122(1):118-27.
19. Lee KH, Garro J. Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med.* 1989;62(6):621-8.
20. Allain JP, Goodrich R. Pathogen reduction of whole blood: utility and feasibility. *Transfus Med.* 2017;27(5):320-6.
21. McCullough J, Alter HJ, Ness PM. Interpretation of pathogen load in relationship to infectivity and pathogen reduction efficacy. *Transfusion* [Internet]. 2018;1-15.
22. Yonemura S, Doane S, Keil S, Goodrich R, Pidcoke H, Cardoso M. Improving the safety of whole blood-derived transfusion products with a riboflavinbased pathogen reduction technology. *Blood Transfus.* 2017;15(4):357-64.
23. Ciaravino V, McCullough T, Cimino G, Sullivan T. Preclinical safety profile of plasma prepared using the INTERCEPT Blood System. *Vox Sang.* 2003;85:171-82.
24. Bueno JL, Alonso R, Gonzalez-Santillana C, Naya D, Romera I, Alarcón A, *et al.* A paired trial comparing mononuclear cell collection in two machines for further inactivation through an inline or offline extracorporeal photopheresis procedure. *Transfusion.* 2019;59(January):340-6.
25. Adamski J. Vascular access considerations for extracorporeal photopheresis. *Transfusion.* 2018;58 Suppl 1:590-7.
26. DeSimone RA, Schwartz J, Schneiderman J. Extracorporeal photopheresis in pediatric patients: Practical and technical considerations. *J Clin Apher. United States;* diciembre de 2017;32(6):543-52.
27. Goldstein SL. Therapeutic apheresis in children: special considerations. *Semin Dial. United States;* 2012;25(2):165-70.
28. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespin J, Moreno T, Monux G, Marti-Monros A, *et al.* Spanish Clinical Guidelines on Vascular Access for Haemodialysis. *Nefrologia. Spain;* noviembre de 2017;37 Suppl 1:1-191.
29. Miller DL, O'Grady NP. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance. *J Vasc Interv Radiol. United States;* agosto de 2012;23(8):997-1007.
30. Perotti C, Seghatchian J, Del Fante C. Pediatric apheresis emergencies and urgencies: An update. *Transfus Apher Sci. England;* junio de 2018;57(3):339-41.
31. Pratz LB, Gru I, Spotti M, Sanchez DD, Ninomiya M, Marcarian G, *et al.* Development of apheresis techniques and equipment designed for patients weighing less than 10 kg. *Transfus Apher Sci. England;* junio de 2018;57(3):331-6.
32. Rutella S, Valentini CG, Ceccarelli S, Romano MT, Brescia LP, Milano GM, *et al.* Extracorporeal photopheresis for paediatric patients experiencing graft-versus-host disease (GVHD). *Transfus Apher Sci. England;* junio de 2014;50(3):340-8.
33. Szymanski J, Shah P, Dynis M, Mansfield D, Hamilton C, Despotis G. An *ex vivo* comparison of vascular access devices used in extracorporeal photopheresis. *Transfusion.* 2018;58(February):609-13.
34. Schwede K, Nagel S, Simon JC, Ziemer M. How to perform extracorporeal photopheresis via port catheter. *Transfusion.* 2017;57(11):2567-70.
35. Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, *et al.* Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: Clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion.* 2007;47(12):2276-89.
36. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apher.* 2012;27(3):117-25.
37. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, *et al.* The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* 2017;177(2):287-310.

38. Asociación Española de Pediatría. Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. López Herce Cid J, Calvo C, Lorente M, Jaimovich D, Baltodano A, editores. Publimed; 2001.
39. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, *et al.* Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: Best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SidEM) and Italian Group for Bone Marrow Tra. *Transfusion.* 2013;53(10):2340-52.
40. Brosig A, Hahnel V, Orso E, Wolff D, Holler E, Ahrens N. Technical comparison of four different extracorporeal photopheresis systems. *Transfusion.* 2016;56(10):2510-9.
41. Hackstein H, Misterek J, Nockher A, Reiter A, Bein G, Woessmann W. Mini buffy coat photopheresis for children and critically ill patients with extracorporeal photopheresis contraindications. *Transfusion.* 2009;49(11):2366-73.
42. Hackstein H, Amorós JJV, Bein G, Woessmann W. Successful use of miniphotopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2014;54(8):2022-7.
43. Perseghin P, Dassi M, Balduzzi A, Rovelli A, Bonanomi S, Uderzo C. Mononuclear cell collection in patients undergoing extra-corporeal photo-chemotherapy for acute and chronic graft-vs.-host-disease (GvHD): comparison between COBE Spectra version 4.7 and 6.0 (AutoPBSC). *J Clin Apher.* 2002;17(2):65-71.
44. Heshmati F. Low-volume standardized ECP for children and adults. *Transfus Apher Sci.* Elsevier; 2018;57(3):337-8.
45. Taverna F, Coluccia P, Arienti F, Birolini A, Terranova L, Mazzocchi A, *et al.* Biological quality control for extracorporeal photochemotherapy: Assessing mononuclear cell apoptosis levels in ECP bags of chronic GvHD patients. *J Clin Apher.* 2015;30(3):162-70.
46. Szczeplorkowski ZM, Burnett CA, Dumont LJ, Abhyankar SH. Apheresis buffy coat collection without photoactivation has no effect on apoptosis, cell proliferation, and total viability of mononuclear cells collected using photopheresis systems. *Transfusion.* 2018;58(4):943-50.
47. Verdú-Amorós J, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Schulz A, Strauss G, Bein G, *et al.* Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion.* 2018;58(11):2495-500.
48. Merlin E, Hannani D, Veyrat-Masson R, Chassagne J, Gabert F, Berger M, *et al.* Cryopreservation of mononuclear cells before extracorporeal photochemotherapy does not impair their anti-proliferative capabilities. *Cytotherapy.* 2011;13(2):248-55.
49. Radwanski K, Heber C, Min K. Cryopreserved ECP-treated lymphocytes maintain apoptotic response and anti-proliferative effect. *J Clin Apher.* 2015;30(3):154-61.
50. Pochon C, Reppel L, Halle P, Zang A, Clement L, Michel D, *et al.* Cryopreservation as a way to maintain extracorporeal photopheresis regimen for GvHD treatment while circumventing patient temporary inability to undergo apheresis. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):167-70.
51. Berger M, Pessolano R, Albiani R, Asaftei S, Barat V, Carraro F, *et al.* Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(10):678-87.
52. Perfetti P, Carlier P, Strada P, Gualandi F, Occhini D, Van Lint MT, *et al.* Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(9):609-17.
53. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion.* 2001;41(10):1299-305.
54. Garban F, Drillat P, Makowski C, Jacob MC, Richard MJ, Favrot M, *et al.* Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica.* 2005;90(8):1096-101.
55. Calore E, Calò A, Tridello G, Cesaro S, Pillon M, Varotto S, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(6):421-5.
56. 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.
57. Greinix HT, Volc-platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease : a pilot study. *October.* 2000;96(7):2426-31.

58. Kanold J, Messina C, Halle P, Locatelli F, Lanino E, Cesaro S, *et al.* Update on extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease treatment. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:S69-71.
59. Malagola M, Cancelli V, Skert C, Leali PF, Ferrari E, Tiburzi A, *et al.* Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis on 94 Patients on Behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Transplantation.* 2016;100(12):e155.
60. Merlin E, Paillard C, Rochette E, David A, Isfan F, Dore E, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy as second- or first-line therapy of acute GVHD? *Bone Marrow Transplant.* Mayo de 2010;45(5):963-5.
61. Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2003;122(1):118-27.
62. Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: A longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion.* 2010;50(6):1359-69.
63. González Vicent M, Ramírez M, Sevilla J, Abad L, Díaz MA. Analysis of clinical outcome and survival in pediatric patients undergoing extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid-refractory GVHD. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(8):589-93.
64. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, *et al.* Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012;158(1):46-61.
65. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, *et al.* EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1401-15.
66. 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 Transplant.* 2014;49(10):1251-8.
67. Hautmann AH, Wolff D, Hahn J, Edinger M, Schirmer N, Ammer J, *et al.* Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: results of treatment with the COBE Spectra System. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(3):439-45.
68. Rubegni P, Feci L, Poggiali S, Marotta G, D'Ascenzo G, Murdaca F, *et al.* Extracorporeal photopheresis: a useful therapy for patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease but not for the prevention of the chronic form. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):450-7.
69. Lint MT Van, Milone G, Leotta S, Uderzo C, Scime R, Dallorso S, *et al.* Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood.* mayo de 2006;107(10):4177-81.
70. Das-Gupta E, Greinix H, Jacobs R, Zhou L, Savani BN, Engelhardt BG, *et al.* Extracorporeal photopheresis as second-line treatment for acute graft-versus-host disease: impact on six-month freedom from treatment failure. *Haematologica.* 2014;99(11):1746-52.
71. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, *et al.* Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1129-33.
72. García-Cadenas I, Rivera I, Martino R, Esquirol A, Barba P, Novelli S, *et al.* Patterns of infection and infection-related mortality in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;52(1):107-13.
73. Calore E, Marson P, Pillon M, Tumino M, Tison T, Mainardi C, *et al.* Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;21(11):1963-72.
74. Niittyvuopio R, Juvonen E, Heiskanen J, Lindström V, Nihtinen A, Sahlstedt L, *et al.* Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: a single-center experience. *Transfusion.* 2018;58(8):1973-9.
75. Michallet M, Sobh M, Garban F, Bulabois CE, Yakoub-Agha I, Coiteux V, *et al.* Extracorporeal photopheresis for GVHD prophylaxis after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective multicenter phase 2 study. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(2):372-80.

76. 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.
77. Chan GW, Foss FM, Klein AK, Sprague K, Miller KB. Reduced-intensity transplantation for patients with myelodysplastic syndrome achieves durable remission with less graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(12):753-9.
78. Shaughnessy P, Bolwell B, 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 Transplant*. 2010;45(6):1068-76.
79. Mohammadi S, Malek Mohammadi A, Norooznejhad AH, Heshmati F, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. *Transfus Apher Sci*. Elsevier Ltd; 2017;56(3):376-84.
80. 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 Transplant*. England; mayo de 2004;33(9):881-9.
81. Pierelli L, Bosi A, Olivieri A. "Best practice" for extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease by Societa' Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo: a national survey to ascertain its degree of applica. *Transfusion*. 2018;58(1):217-22.
82. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R, Connelly-Smith L, Delaney M, *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31:149-338.
83. Greinix HT, Volc-Platzer B, Knobler RM. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma*. 2000;36(5-6):425-34.
84. Messina C, Locatelli F, Lanino L, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2003;122(1):118-27.
85. Sakellari I, Gavriilaki E, Batsis I, Mallouri D, Lazaridou A, Vardi A, *et al.* Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease : Prospective single-center study. *J Clin Apher*. 2018;33(April):654-60.
86. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Accorsi P, Fanin R, Messina C, *et al.* Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Societa Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2012;52(4):893-905.
87. Weitz M, Strahm B, Jj M, Bassler D. Extracorporeal photopheresis versus alternative treatment for chronic graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients ( Review ). *Cochrane Rev*. 2014;(2):1-24.
88. Bredeson C, Rumble B, Varela N, Kuruville J, Kouroukis C. Extracorporeal photopheresis in the management of graft- versus-host disease. *Curr Oncol*. 2014;21:e310-325.
89. 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.
90. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, *et al.* International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4-10.
91. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner C, Neiman P, Clift R, *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-3014.
92. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann H, Beatty P, Hows J, *et al.* Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1994;6:825-8.
93. Flowers MED, Apperley JF, Besien K Van, Elmaagacli A, Grigg A, Bacigalupo A, *et al.* photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. 2012;112(7):2667-74.

94. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, *et al.* Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: Analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(12):1187-93.
95. Seaton ED, Szydlo RM, Kanfer E, Apperley JF, Russell-Jones R. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood.* 2003;102(4):1217-23.
96. Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, Shaw BE, Potter MN, Cavenagh J, *et al.* Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant [Internet].* Nature Publishing Group; 2014;49(5):704-8.
97. Gandelman JS, Song DJ, Chen H, Engelhardt BG, Chen Y Bin, Clark WB, *et al.* A Prospective Trial of Extracorporeal Photopheresis for Chronic Graft-versus-Host Disease Reveals Significant Disease Response and No Association with Frequency of Regulatory T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* Elsevier Inc.; 2018;24:2373-80.
98. Dignan FL, Greenblatt D, Cox M, Cavenagh J, Oakervee H, Apperley JF, *et al.* Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant [Internet].* Nature Publishing Group; 2012;47(6):824-30.
99. 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. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet].* Elsevier Inc; 2015;21(6):984-99.
100. Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, Cooke KR, Lathrop J, Griffith LM, *et al.* National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III: The 2014 biomarker working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(5):780-92.
101. Kuzmina Z, Eder S, Böhm 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;6(4):746-56.
102. Whittle R, Taylor PC. Circulating B-cell activating factor level predicts clinical response of chronic graft-versus-host disease to extracorporeal photopheresis. *Blood.* 2011;118(24):6446-9.
103. Biagi E, Di Biaso I, Leoni V, Gaipa G, Rossi V, Bugarin C, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy is accompanied by increasing levels of circulating CD4+CD25+GITR+Foxp3+CD62L+ functional regulatory T-cells in patients with graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2007;84(1):31-9.
104. Di Biaso I, Di Maio L, Bugarin C, Gaipa G, Dander E, Balduzzi A, *et al.* Regulatory T cells and extracorporeal photochemotherapy: Correlation with clinical response and decreased frequency of proinflammatory T cells. *Transplantation.* 2009;87(9):1422-5.
105. Ratcliffe N, Dunbar NM, Adamski J, Couriel D, Edelson R, Kitko CL, *et al.* National Institutes of Health State of the Science Symposium in Therapeutic Apheresis: Scientific Opportunities in Extracorporeal Photopheresis. *Transfus Med Rev [Internet].* Elsevier B.V.; 2015;29(1):62-70.
106. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, *et al.* Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology. *Transfus Med.* England; abril de 2015;25(2):57-78.
107. FACT-JACIE. FACT-JACIE International standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing and administration. 7<sup>th</sup> edición, 2018.
108. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. *Ther Adv Hematol.* England; octubre de 2013;4(5):320-34.
109. Zahid MF, Murad MH, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Khorana A, *et al.* Venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* Germany; septiembre de 2016;95(9):1457-64.



## CONFLICTOS DE INTERÉS

### **Dra. Leyre Bento de Miguel**

*La doctora Bento no ha declarado conflictos de interés.*

### **Dr. José Luis Bueno Cabrera**

*Ha recibido honorarios como ponente de Grifols y Sanofi-Genzyme y como consultor/asesor remunerado por parte de Sanofi-Genzyme. Ha recibido ayudas a la investigación de Grifols y Macopharma.*

### **Dr. Joan Cid Vidal**

*Ha recibido honorarios como ponente por parte de Macopharma. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de CSL Behring.*

### **Dra. Rosa Goterris Vicedo**

*Ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Sanofi, y ha recibido ayudas en formación continuada por parte de Grifols, Terumo, Amgen y Vifor.*

### **Dr. Manuel Jurado Chacón**

*Ha recibido ayudas en formación continuada de Roche, Takeda, Celgene, Janssen y MSD.*

### **Dra. Lucía López-Corral**

*Ha recibido honorarios como ponente por parte de Novartis y Amgen. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Novartis.*

### **Dra. Olga López-Villar**

*Ha recibido ayudas en formación continuada de Therakos, Macopharma y Terumo.*

### **Dra. Mi Kwon**

*Ha recibido honorarios como ponente de Pfizer, Jazz Pharmaceuticals, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado por parte de Novartis, Gilead, Pfizer, Jazz Pharmaceuticals y MSD. Ha recibido ayudas en formación continuada de Celgene, Sanofi, Roche, Gilead, Pfizer y MSD.*

### **Dra. M<sup>a</sup> Carmen Martínez Muñoz**

*Ha recibido honorarios como ponente de Takeda, MSD y Therakos. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Takeda y MSD. Ha recibido ayudas a la investigación de Bristol-Myers Squibb (BMS), y ha recibido ayudas en formación continuada de Takeda, Astellas y Amgen.*

### **Dra. Ariadna Pérez Martínez**

*Ha recibido honorarios como ponente de MSD, Pfizer y Janssen.*

### **Dr. Carlos Solano Vercet**

*Ha recibido honorarios como ponente de Pfizer, MSD, Janssen, Amgen, Astellas, Sanofi, Therakos y Fresenius-Neovii. Asimismo, ha ejercido como consultor en Gilead, Novartis y Celgene. Ha recibido ayudas a la investigación de Therakos y Pfizer.*

### **Dra. María Suárez-Lledó**

*Ha recibido honorarios como ponente de Takeda y Pfizer. Asimismo, ha recibido ayudas a la investigación de MSD y ayudas en formación continuada de Pfizer, Gebro Pharma y Jazz Pharmaceuticals.*

### **GRUPO DE REDACTORES PARA ASPECTOS PEDIÁTRICOS**

#### **Dra. Marta González Vicent**

*Ha recibido honorarios como ponente por parte de Jazz Pharmaceuticals, Sanofi y MSD. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado de Jazz Pharmaceuticals.*

#### **Dr. José María Fernández Navarro**

*Ha recibido honorarios como ponente de Astellas, Gilead, Jazz Pharmaceuticals, Pfizer y Laboratorios Servier. Asimismo, ha recibido honorarios como consultor/asesor remunerado por parte de Pfizer y Laboratorios Servier. Ha recibido ayudas a la investigación de Jazz Pharmaceuticals.*

#### **Dra. Marta Rodríguez Aliberas**

*Ha recibido honorarios como ponente de Therakos y Grifols, y ha recibido ayudas en formación continuada de Terumo-BCT, Therakos, Macopharma y Sanofi-Genzyme.*

Con el aval científico de:



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

