

# EBMT 2023

## 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation

### Diagnóstico y clasificación de la gravedad de la **enfermedad de injerto contra huésped crónica**

Dr. Steven Z. Pavletic

Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Maryland, Estados Unidos

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, una enfermedad autoinmunitaria que puede surgir después de un trasplante de hemocitoblastos, se caracteriza por la desregulación inmunitaria, la alteración de la función orgánica, una mala calidad de vida, y la disminución de la supervivencia.<sup>1,2</sup>



#### Distribución por órganos de la EICH después de ciclofosfamida postrasplante versus profilaxis convencional para EICH



\* Incidencia a los dos años de la EICH crónica:

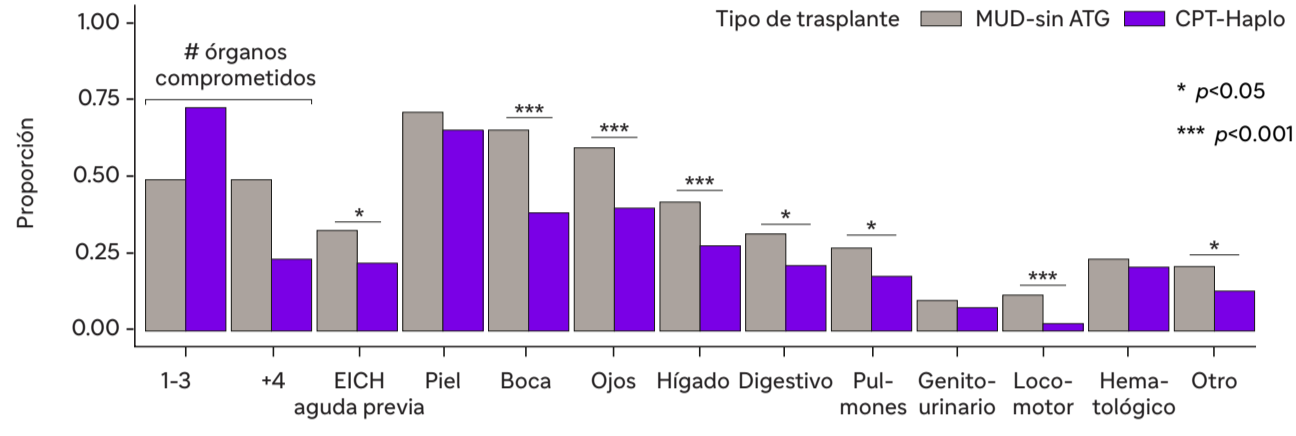
- Después de un trasplante haploidéntico con profilaxis con ciclofosfamida postrasplante: 29 %.
- Después de un trasplante con donante sin parentesco compatible con HLA con profilaxis convencional: 46 % (p<0.001).



\* Mortalidad morbilidad a 2 años: 10 % vs. 17% (p = 0.04).<sup>3</sup>



\* Predominio muy importante de manifestaciones graves, especialmente cutáneas, oculares, articulares/aponeurosis y pulmonares.



ATG: inmunoglobulinas antitumorales; CPT: ciclofosfamida postrasplante; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; Haplo: haploidéntico; MUD: trasplante con donante sin parentesco compatible con HLA.

#### 2002-2004



Se advierten graves problemas que enfrentan la investigación sobre la EICH crónica

- Aumento de la incidencia.
- Falta de avances en el tratamiento y en la comprensión de la biología.
- Ausencia de un diagnóstico, estadiación o medidas de respuesta al tratamiento estándares.
- Falta de redes de investigación y de fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

#### 2005-2020

Conferencias de Consenso Nacionales e Internacionales de los NIH sobre los Criterios para los Ensayos Clínicos de la EICH:



6 recomendaciones de expertos en el año 2005.



7 informes basados en evidencia avalada por la FDA en el año 2014.



6 informes centrados en tratamiento especializado según nuevos paradigmas en el año 2020.

Evaluación de la EICH según los criterios de los NIH<sup>4</sup>

Fácil de realizar en la práctica clínica

#### Establecer el diagnóstico

- \* Diferenciar la forma aguda de la crónica.
- \* Identificar los signos y síntomas de la enfermedad.
- \* Descartar otras enfermedades.

#### Puntuación clínica de los aparatos y sistemas

Escala de 4 puntos [0-3] según síntomas, signos, función y tratamiento.

#### Puntuación global

Refleja el efecto crónico de la enfermedad en el estado funcional del paciente.

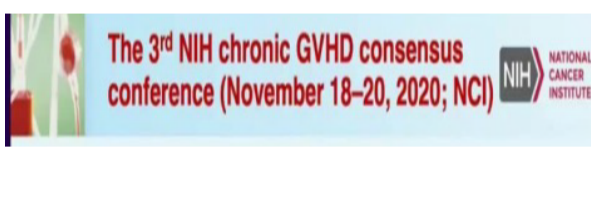
#### 2014<sup>2</sup>



#### Recomendaciones nuevas:

- Aclaración de la definición de superposición de la EICH.
- Modificación de los criterios diagnósticos.
- Modificación de los puntajes por aparatos y sistemas.
- Incorporación en la puntuación global de las anomalías no asociadas a la EICH crónica.

#### 2020

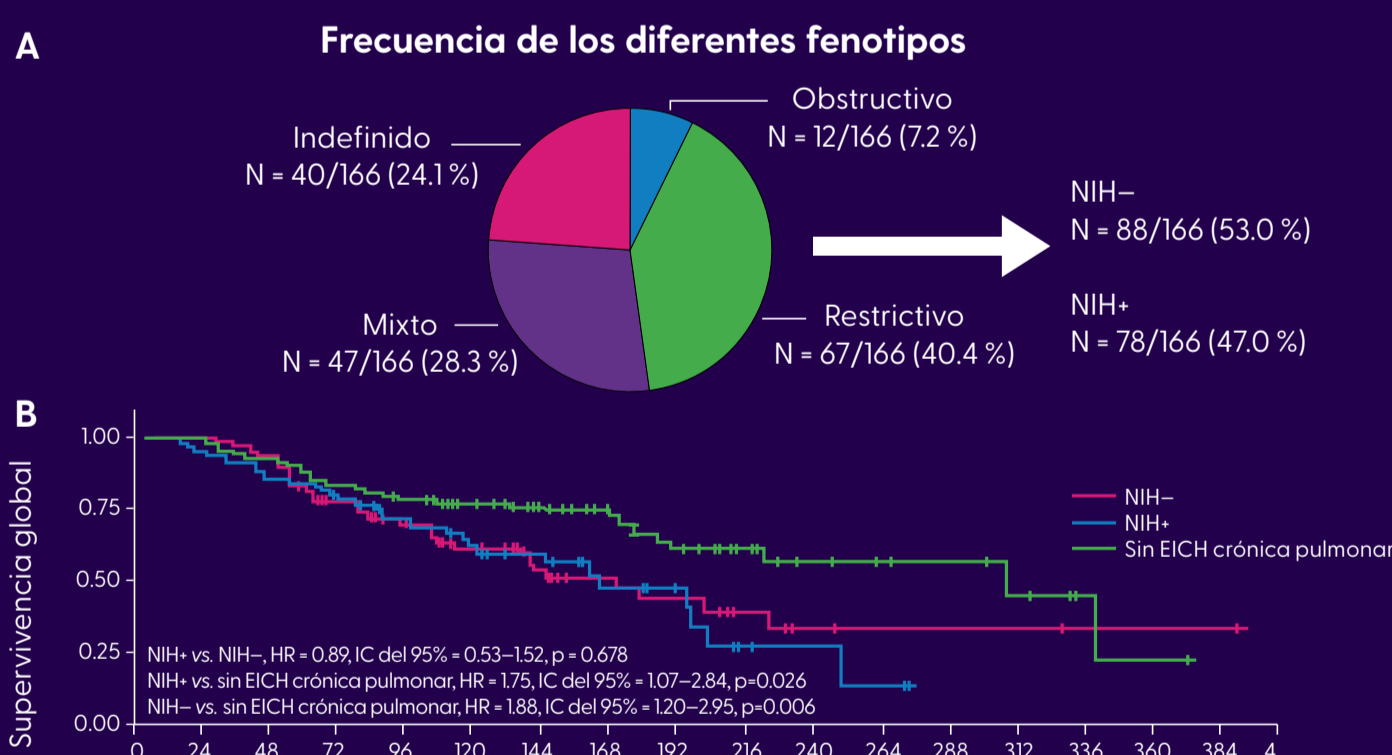


#### Cambios fundamentales en las estrategias de investigación para el tratamiento y la prevención EICH crónica:

- Etiología y prevención.<sup>5</sup>
- Diagnóstico precoz.<sup>6</sup>
- Tratamiento presintomático.<sup>7</sup>
- Tratamiento de la EICH crónica establecida.<sup>8</sup>
- Formas muy patológicas de la enfermedad.<sup>9</sup>
- Incorporación de nuevos criterios diagnósticos de bronquiolitis obliterante.

#### 2022

### Frecuencia de los fenotipos de EICH crónica pulmonar según los criterios ISHLT adaptados (A) y supervivencia global de los pacientes luego del trasplante de hemocitoblastos según la presencia de EICH pulmonar (B).

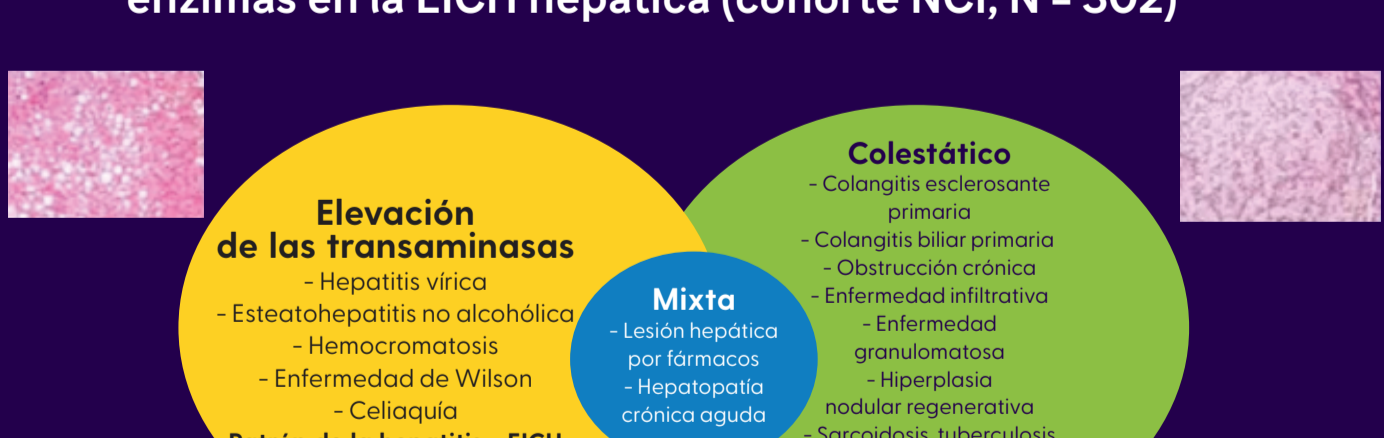


EICH: enfermedad de injerto contra huésped; NIH: National Institutes of Health.

Adaptación de los criterios de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) del 2019 sobre disfunción crónica del aloinjerto pulmonar para definir nuevos fenotipos de la EICH crónica y comparación con los criterios de los NIH para identificar a los sujetos con enfermedad de alto riesgo.

Se demuestra que, con los criterios adaptados, se pueden identificar a los pacientes con EICH pulmonar crónica de alto riesgo no identificados mediante los criterios de los NIH.<sup>10</sup>

### Diagnóstico diferencial amplio del aumento de enzimas en la EICH hepática (cohorte NCI, N = 302)



EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

- La EICH hepática crónica provoca morbilidad y los criterios diagnósticos actuales son inespecíficos.
- Las citocinas brindan información sobre la patogénesis de la EICH hepática.
- El número de trombocitos se asocia a factores vinculados con la enfermedad hepática.
- La incorporación de estos factores permitirían desarrollar mejores instrumentos para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.<sup>11</sup>

#### 2023



Los desafíos más importantes para avanzar en los tratamientos para la EICH crónica son:

- Cómo elegir el fármaco adecuado para el paciente correcto.
- Cómo inducir una alta tasa de respuestas completas (5 %-10 %).
- Cómo determinar el momento y el fármaco mientras se disminuye progresivamente la inmunosupresión.
- Cómo tratar el síndrome de bronquiolitis obliterante.
- Cómo elegir racionalmente las asociaciones farmacológicas.
- Por qué algunos pacientes padecen infecciones y otros no.
- Cómo diagnosticar y tratar las manifestaciones atípicas.
- Por qué los estudios de la biología todavía no responden a estos interrogantes.
- Por qué no se cuenta con biomarcadores para uso clínico.

Referencias: 1. Zeiser R and Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. N Engl J Med 2017;377:2565-79. 2. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401. 3. Saliba RM, Alousi AM, Pidalá J, et al. Characteristics of Graft-versus-Host Disease (GVHD) After Post-Transplantation Cyclophosphamide Versus Conventional GVHD Prophylaxis. Transplant Cell Ther 2022;28:681-93. 4. Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:945-56. 5. Watkins B, Williams KM, et al. Controversies and expectations for the prevention of GVHD: A biological and clinical perspective. Fron. Immunol 2022; 13:1057694. 6. Kitko CL, Pidalá J, Schoemans HM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report. Transplant Cell Ther 2021;27:545-57. 7. Pidalá J, Kitko C, Lee SJ, et al. The 2020 Preemptive Therapy Working Group Report. Transplant Cell Ther 2021;27:817-35. 8. DeFilipp Z, Couriel DR, Lazaryan A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. Transplant Cell Ther 2021;27:729-37. 9. Wolff D, Radojic V, Lafayatis R, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. Transplant Cell Ther 2021;27:817-35. 10. Pang Y, Charya AV, Keller MB, et al. The ISHLT chronic lung allograft dysfunction consensus criteria are applicable to pulmonary chronic graft-versus-host disease. Blood Adv 2022;6:4196-207. 11. Yang AH, Han MA, Samala N, et al. Characterization of Hepatic Dysfunction in Subjects Diagnosed With Chronic GVHD by NIH Consensus Criteria. Transplant Cell Ther 2022;28:747e1-747e10

A continuación el artículo en detalle para su lectura.

# CAPÍTULO 1

Novedades del año 2023

- ## Enfermedad de injerto contra huésped crónica

- *Diagnóstico y clasificación  
de la gravedad de la enfermedad de  
injerto contra huésped crónica*

# Diagnóstico y clasificación de la gravedad de la enfermedad de injerto contra huésped crónica

Dr. Steven Z. Pavletic

Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Maryland, Estados Unidos

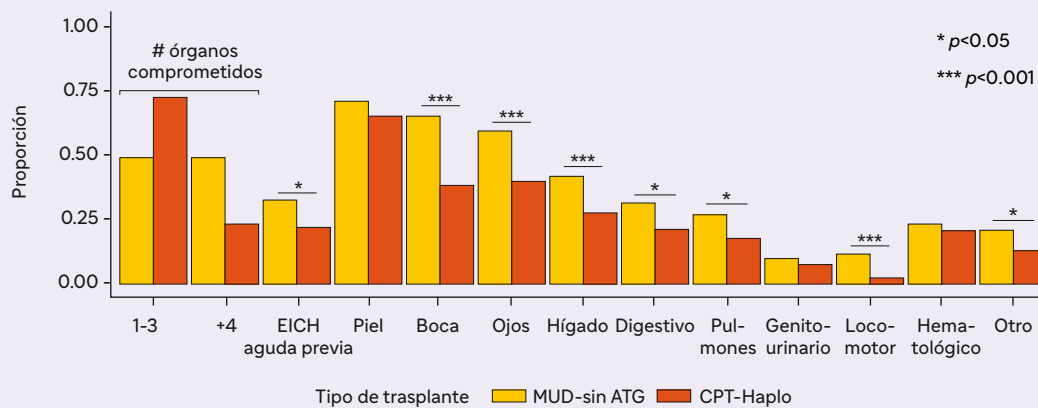
La enfermedad de injerto contra huésped crónica, una enfermedad autoinmunitaria que puede surgir después de un trasplante de hemocitoblastos, se caracteriza por la desregulación inmunitaria, la alteración de la función orgánica, una mala calidad de vida, y la disminución de la supervivencia.<sup>1,2</sup>

En un estudio retrospectivo de registro, se comparó la distribución por órganos, la gravedad y los desenlaces de la enfermedad de injerto contra huésped que se presenta después de un trasplante haploidéntico con profilaxis con ciclofosfamida postrasplante (haplo/CPT; N = 206) versus trasplante con donante sin parentesco compatible con HLA con profilaxis convencional (MUD/convencional; n = 1018).<sup>3</sup> La incidencia a los dos años de la enfermedad de injerto contra huésped crónica después de un trasplante haploidéntico con profilaxis

con ciclofosfamida postrasplante fue del 29 % vs. 46 % con trasplante con donante sin parentesco compatible con HLA con profilaxis convencional ( $p < 0.001$ ). La respectiva mortalidad sin recidiva a 2 años fue del 10 % y del 17% ( $p = 0.04$ ). (Cuadro 1)

Sin embargo, cuando se analiza una población  $\geq 18$  años refractaria a corticosteroides (N = 386) según los datos de la cohorte del estudio de evolución natural de los NIH, se observa un predominio muy importante de manifestaciones graves, especialmente cutáneas, oculares, articulares/aponeurosis y pulmonares. La mediana de la edad era de 49 años, 5 (1-8) órganos comprometidos, en el 70 % era grave y habían recibido 4 (1-10) tratamientos sistémicos previos. El 30% de los pacientes muere 5 años después de recibir el diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped. (Cuadro 2)

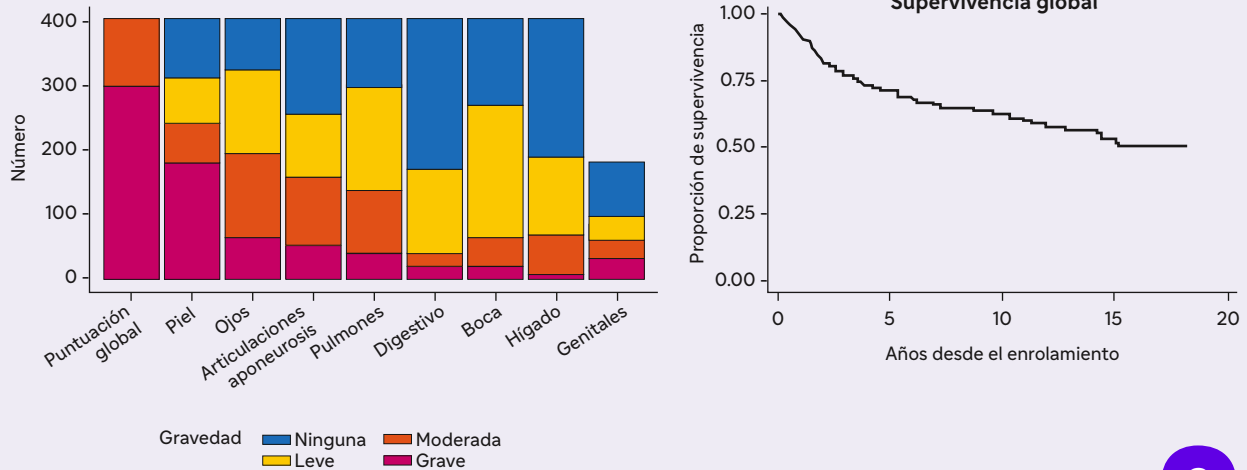
## Distribución por órganos de la EICH después de ciclofosfamida postrasplante versus profilaxis convencional para EICH



ATG: inmunoglobulinas antitimocíticas; CPT: ciclofosfamida postrasplante; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; Haplo: haploidéntico; MUD: trasplante con donante sin parentesco compatible con HLA.

1

## EICH crónica y supervivencia global en pacientes con EICH crónica



EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

2

Un mejor conocimiento de la biología de la enfermedad de injerto contra huésped crónica ha permitido la determinación de nuevos objetivos para dirigir los tratamientos, y las directrices sobre el diagnóstico y el diseño de ensayos clínicos han facilitado un lenguaje y vías comunes para la investigación en esta área. Todo esto combinado con el auge del desarrollo de fármacos en oncología e inmunología, son factores que han contribuido a acelerar el desarrollo de fármacos y de la investigación clínica en esta enfermedad. Ahora es posible prever avances muy esperados para el tratamiento de esta complicación devastadora de los trasplantes de hemocitoblastos. (Cuadro 3)<sup>4</sup>

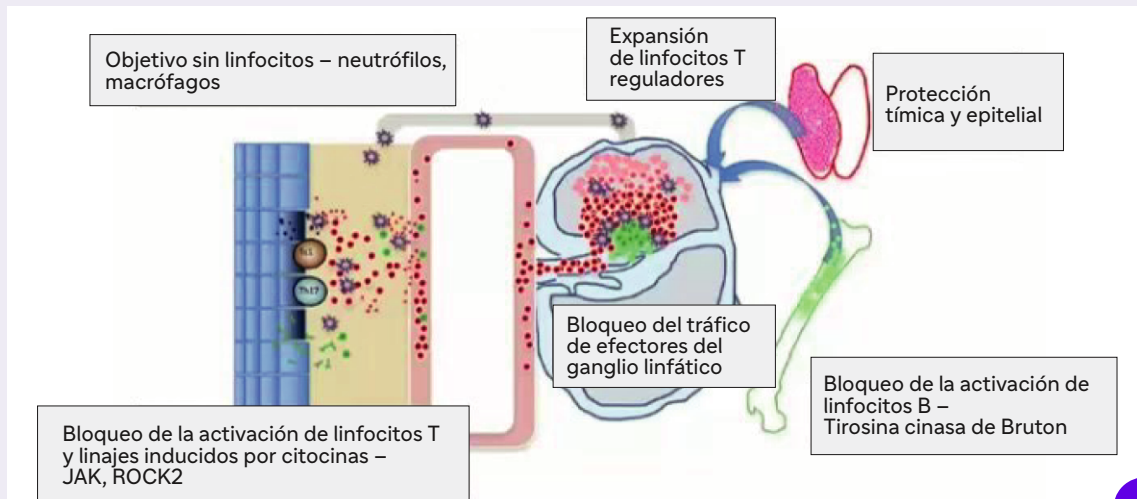
Esta situación era muy diferente hace 20 años, en el 2002-2004 la comunidad con trasplante de médula ósea advierte graves problemas que enfrenta la investigación sobre la enfermedad de injerto contra huésped crónica: aumento de la incidencia, falta de avances en el tratamiento y en la comprensión de la biología desde la década del 80, ausencia de un diagnóstico, estadificación o medidas de respuesta al tratamiento estándares, falta de redes de investigación y de fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Por tal motivo, se establecen las Conferencias de Consenso Nacionales e Internacionales de los NIH sobre los Criterios para

los Ensayos Clínicos de la Enfermedad de Injerto contra Huésped Crónica: 6 informes de las recomendaciones según la opinión de especialistas en el 2005; 7 informes con estándares basados en datos con la aceptación de la FDA en el 2014; y 6 informes con nuevos paradigmas y tratamiento personalizado en el 2020. Estos 19 informes sirven de referencia para la comunidad científica, lo que refleja el impacto de esta iniciativa.

A partir de la Conferencia de Consenso de los NIH del 2005, la enfermedad de injerto contra huésped crónica se clasifica en 2 tipos, aguda y crónica. Clásicamente se distinguían por presentarse antes o después de los 100 días posteriores al trasplante, pero actualmente se distinguen en función de sus distintos mecanismos fisiopatológicos y de su presentación clínica, con un sistema de puntuación específico con relevancia diagnóstica. (Cuadro 4)<sup>5</sup>

La evaluación de la enfermedad de injerto contra huésped crónica según los criterios de los NIH es muy fácil de realizar en la práctica clínica: establecer el diagnóstico (diferencial entre la aguda y la crónica, signos diagnósticos o distintivos, descartar otras enfermedades), puntuación clínica de los aparatos y sistemas (escala de 4 puntos [0-3] y puntuación global (refleja el efecto crónico de la enfermedad en el estado funcional del paciente).<sup>6</sup>

## Biología de la EICH crónica



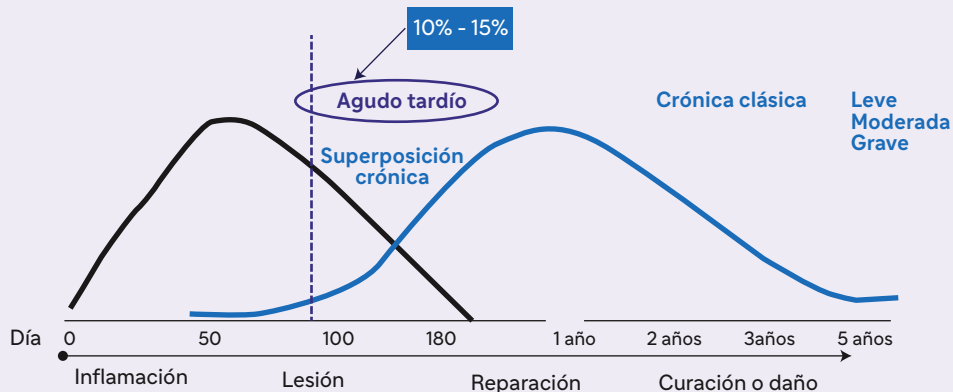
EICH: enfermedad de injerto contra huésped; JAK: cinasa Janus.

3

## EICH después de la Conferencia de Consenso de los NIH del 2005

**EICH aguda:**  
exantema eritematoso,  
síntomas digestivos, hígado

**EICH crónica:** piel, ojos, boca, digestivo,  
hígado, locomotor, pulmón, genitourinario



EICH: enfermedad de injerto contra huésped

4

Entre el 2004 y el 2010, 189 pacientes adultos se enrolaron en el estudio transversal sobre la historia natural de la enfermedad de injerto contra huésped crónica del National Cancer Institute (NCI). Los puntajes de la gravedad global de los NIH demostraron asociaciones significativas ( $p \leq 0.001$  a  $p \leq 0.05$ ) en prácticamente todos los criterios de

valoración funcionales y de la calidad de vida. La enfermedad en las articulaciones/aponeurosis, piel y pulmones tienen un mayor impacto en la función y en la calidad de vida, ya que estas puntuaciones demostraron el mayor número de asociaciones significativas con prácticamente todos los criterios de valoración. (Cuadro 5)<sup>7</sup>

## Comparación del puntaje por órganos de los NIH con 10 criterios de valoración asociados a la gravedad de la enfermedad en los pacientes con enfermedad crónica

Medida	Piel	Boca	Ojos	Digestivo	Hígado	Pulmones	Articulaciones/ aponeurosis	Genito- urinario	Grave
Escala de Lee									
SF36 PS									
SF36 MS									
Caminata 2 min									
Prensión									
ADM									
HAP MAS									
HAP AAS									
AVG SSE									
FACTBMT									

$p \leq 0.001$

$p \leq 0.05$

NS

ADM: amplitud de movimiento; AVG SSE: puntaje promedio de dermatólogo, oftalmólogo y dentista; FACTBMT: evaluación funcional del tratamiento para el cáncer – Trasplante de médula ósea; HAP AAS: perfil de actividad humana – puntaje ajustado de actividad; HAP MAS: perfil de actividad humana – puntaje máximo de actividad; NS: no significativo; SF36 MS: Short Form 36 – puntaje del componente mental; SF36 PS: Short-Form 36 – puntaje del componente físico.

5

La Conferencia de Consenso de los NIH del 2005 propuso nuevos criterios para el diagnóstico y la clasificación de la gravedad de la enfermedad de injerto contra huésped crónica. El consenso de los NIH del 2014 conserva el marco del consenso previo con cambios en función de los datos nuevos. Las revisiones se llevaron a cabo para abordar áreas de controversia o confusión, como la superposición de categorías y la distinción entre enfermedad activa y daño tisular previo.

Se revisaron los criterios diagnósticos para el compromiso de boca, ojos, genitales y pulmones. Las categorías de la enfermedad de injerto contra huésped crónica se deben definir de forma tal que indiquen el pronóstico, guíen el tratamiento y definan la elegibilidad para los ensayos clínicos. Se realizaron revisiones para centrar la atención en las causas de las anomalías específicas de los órganos.<sup>2</sup>

El puntaje de función pulmonar, que incluía tanto el VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en 1 segundo) y

la DLCO (capacidad de difusión del pulmón de monóxido de carbono), se ha simplificado para incluir solo el VEF<sub>1</sub>, por lo que se aumenta la especificidad para las anomalías pulmonares obstructivas. También se han modificado las reglas para la clasificación pulmonar final con el fin de aumentar la especificidad y para el cálculo de la gravedad global.<sup>2</sup>

Como ejemplo, en el 2005<sup>6</sup> solo la bronquiolitis obliterante confirmada mediante biopsia pulmonar se consideraba una característica diagnóstica de la enfermedad de injerto contra huésped crónica de los pulmones, mientras que a partir del 2014<sup>2</sup> el síndrome de bronquiolitis obliterantes que reúne los nuevos criterios también se considera una característica diagnóstica de la enfermedad de injerto contra huésped crónica de los pulmones.

Ante la presencia de una manifestación característica de la enfermedad de injerto contra huésped crónica, el diagnóstico clínico de síndrome de bronquiolitis obliterante es suficiente para determinar

el diagnóstico de esta enfermedad para el enrolamiento en ensayos clínicos cuando se cumplen todos los siguientes criterios:  $VEF_1/CV < 0.7$  o el percentil 5 del predicho;  $VEF_1 < 75\%$  del predicho con disminución  $\geq 10\%$  durante menos de 2 años (el  $VEF_1$  no debe corregirse a  $> 75\%$  del predicho con salbutamol, y la disminución absoluta para los valores corregidos todavía deben seguir en  $\geq 10\%$  durante 2 años; la ausencia de infección en las vías respiratorias, documentadas con pruebas complementarias según los síntomas clínicos, como radiografías de tórax o tomografías computarizadas o cultivos microbiológicos; y una de dos características complementarias del síndrome de bronquiolitis obliterante: 1) signos de atrapamiento de aire en tomografía computarizada espiratoria o de engrosamiento de la vía aérea o bronquiectasia mediante tomografía computarizada de tórax de alta resolución o 2) signos de atrapamiento de aire mediante pruebas funcionales respiratorias: volumen residual  $> 120\%$  del predicho o volumen residual/capacidad pulmonar total elevado fuera del intervalo de confianza del 90% (volumen residual/capacidad pulmonar total).<sup>2</sup>

En el estudio transversal sobre la historia natural de la enfermedad de injerto contra huésped crónica del National Cancer Institute se enrolaron 284 pacientes, se puntuaron según los criterios de los NIH del 2005 y luego se volvieron a puntuar según las modificaciones del 2014. Al comparar los dos criterios, con la puntuación de la gravedad global

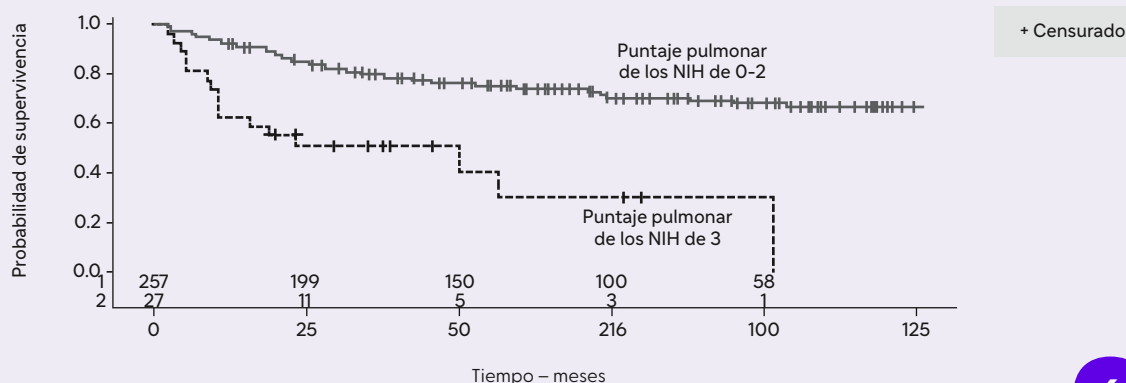
del 2014 se observó una tendencia hacia una categorización con puntuaciones más leves (75 vs. 72% de la puntuación grave según 2014,  $p = 0.0009$ ), una variación estadísticamente significativa en los puntajes NIH para hígado y pulmón hacia categorías más leves ( $p < 0.0001$ ).

Las puntuaciones del 2005 y del 2014 de la gravedad global demostraron una asociación significativa con la fuerza de presión reducida ( $p < 0.0001$ ), amplitud de movimiento articular reducida ( $p = 0.0003$ ), y la puntuación de evaluación por subespecialistas ( $p < 0.0001$ ).

La predicción de una mala supervivencia de este puntaje pulmonar grave de los NIH también se conserva en los nuevos criterios ( $p = 0.0012$ ). Estos hallazgos respaldan el uso de los criterios de puntuación del 2014 en un esfuerzo continuo por desarrollar mejores sistemas de clasificación. (Cuadro 6)<sup>8</sup>

La predicción de la duración del tratamiento sistémico en los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica es de suma importancia cuando se orienta a los pacientes y para la planificación del tratamiento. Por ese motivo, se analizaron 227 pacientes con esta enfermedad, la mayoría moderada ( $n = 54$ ) o grave ( $n = 170$ ) según los criterios de los NIH, tratados previamente y enrolados prospectivamente en un protocolo de historia natural.

## Supervivencia global en los pacientes con EICH crónica con puntaje pulmonar de los NIH 2014 de 0-2 vs. 3



EICH: enfermedad de injerto contra huésped

Con una mediana de seguimiento de 71.1 meses, la incidencia acumulada de discontinuación del tratamiento sistémico fue del 9.5% (IC del 95 %: 6.0%-3.9%) a los 2 años y del 27.7 % (IC del 95 %: 20.9%-34.8%) a los 5 años después de la visita inicial.

Los factores asociados a una mayor incidencia de discontinuación de la inmunosupresión fueron menores puntuaciones según los NIH de la gravedad global ( $p = 0.019$ ) y en pulmones ( $p = 0.030$ ) y esclerosis profunda menos diseminada (<37 % de la superficie corporal,  $p = 0.024$ ). (Cuadro 7)

En conclusión, se hallaron bajas tasas de éxito para la discontinuación de la inmunosupresión en los pacientes tratados previamente con enfermedad de injerto contra huésped crónica grave. La puntuación y las medidas clínicas de los NIH proporcionan nuevas herramientas estandarizadas específicas para esta enfermedad para predecir la discontinuación del tratamiento sistémico.<sup>9</sup>

De la tercera Conferencia de Consenso de la NIH del 2020, surgen 5 publicaciones para implementar cambios fundamentales en las estrategias de investigación para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped crónica sobre: etiología y prevención,<sup>10</sup> diagnóstico

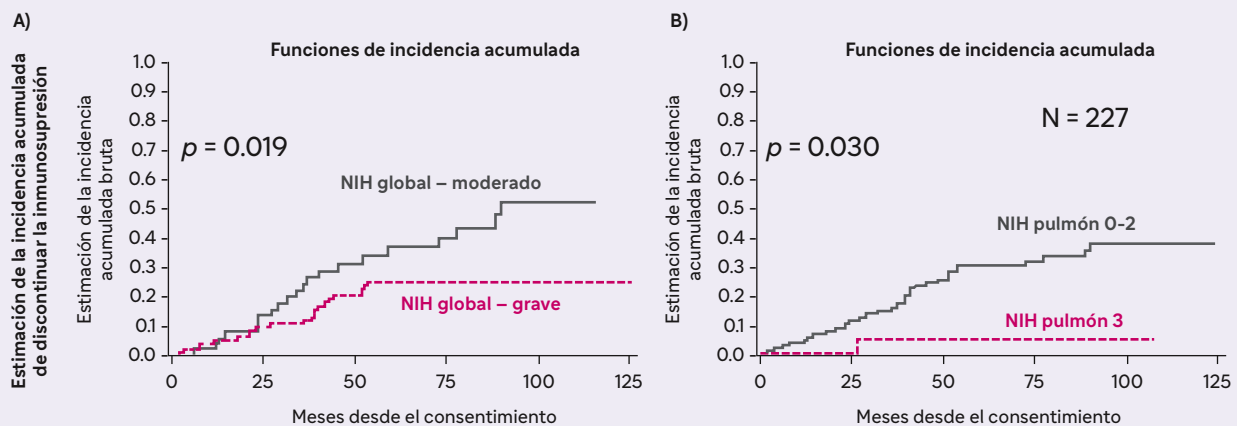
precoz,<sup>11</sup> tratamiento presintomático,<sup>12</sup> tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica establecida<sup>13</sup> y formas muy patológicas de la enfermedad.<sup>14</sup>

En un estudio se adaptaron los criterios de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) del 2019 sobre disfunción crónica del aloinjerto pulmonar para definir nuevos fenotipos de la enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica y comparó estos criterios con los de los NIH para identificar a los sujetos con enfermedad de alto riesgo.

Los pacientes que no reunían los criterios de los NIH demostraron un aumento del riesgo de muerte comparados con aquellos que no padecían esta enfermedad (*hazard ratio*: 1.88, IC del 95 %: 1.20-2.95;  $p = 0.006$ ) que fue similar a los sujetos que sí reunían los criterios de los NIH ( $p = 0.678$ ).

En este estudio se demuestra la posibilidad que brindan los criterios adaptados de identificar a los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica de alto riesgo que no se identifican mediante los criterios de los NIH por lo que podría ser una herramienta valiosa. (Cuadro 8)<sup>15</sup>

**(A) La EICH crónica moderada (vs. grave) según los criterios de puntuación global de los NIH se asoció a una mayor incidencia acumulada de discontinuación de la inmunosupresión. (B) El puntaje pulmonar de 0-2 (vs. 3) según los criterios de puntuación por órgano de los NIH se asoció a una mayor incidencia acumulada de discontinuación de la inmunosupresión**

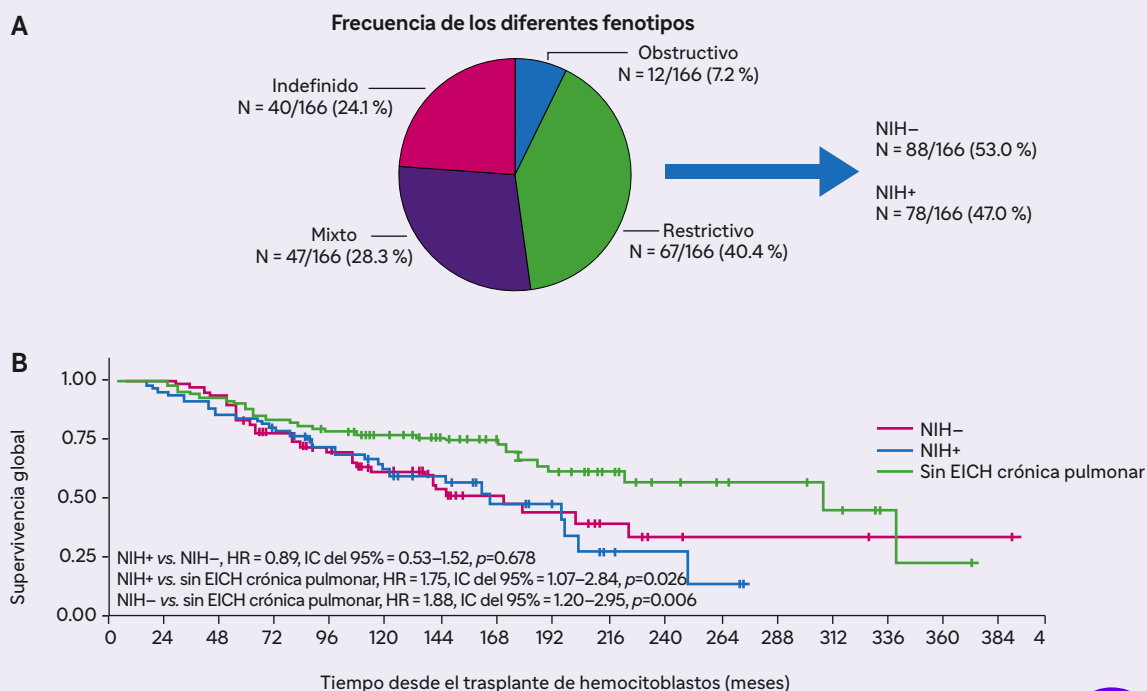


EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

7



## Frecuencia de los fenotipos de EICH crónica pulmonar según los criterios ISHLT adaptados (A) y supervivencia global de los pacientes luego del trasplante de hemocitoblastos según la presencia de EICH pulmonar (B)



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; NIH: *National Institutes of Health*.

8

En un estudio se revisaron 61 biopsias pulmonares de pacientes con complicaciones pulmonares no infecciosas, que incluyeron 51 biopsias pulmonares quirúrgicas, cuatro biopsias cadavéricas y seis explantaciones pulmonares.

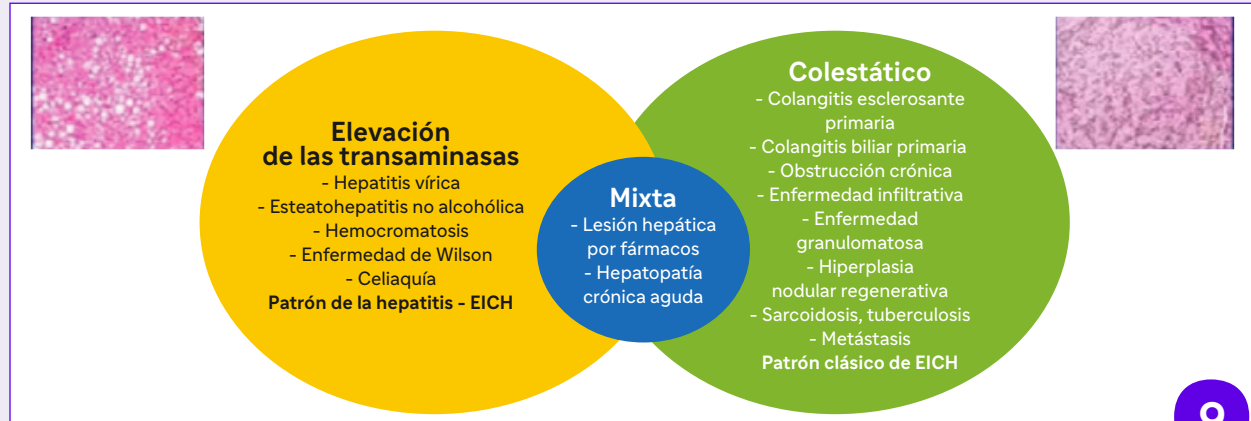
Se hallaron características anatomopatológicas bronquiolares (n = 59) y alveolares/intersticiales (n = 27). Se describieron dos tipos de lesiones bronquiolares: bronquiolectasias (n = 37) y lesiones fibrosas y celulares con estrechamiento luminal (n = 43).

Se halló un amplio espectro de enfermedades respiratorias/intersticiales que se identificaron según la terminología de la clasificación de neumonías intersticiales idiopáticas de la American Thoracic Society y de la European Respiratory Society (ATS/ERS) del 2013, que incluyen neumonía organizada (n = 8), neumonía intersticial inespecífica (n = 9), daño alveolar

difuso (n = 6), neumonía intersticial linfocítica (n = 1) y fibroelastosis pleuroparenquimatosa (n = 2).<sup>16</sup> Por lo tanto, es necesario desarrollar herramientas diagnósticas más confiables y menos invasivas.

La enfermedad de injerto contra huésped hepática crónica provoca morbilidad y los criterios diagnósticos actuales son inespecíficos. En un estudio transversal prospectivo, se valoraron 302 pacientes con enfermedad de injerto contra huésped hepática crónica reclutados en un protocolo de historia natural, de los cuales 151 reunían los criterios de esta enfermedad según los NCC (*NIH Consensus Criteria* - Criterios de Consenso de los NIH). Sin embargo, el 69% tenía al menos un resultado anormal de la evaluación hepática, lo que resulta inespecífico y plantea una mala correlación con los datos histológicos para esta enfermedad, lo que destaca la importancia de las características histológicas. (Cuadro 9)

## Diagnóstico diferencial amplio del aumento de enzimas en la EICH hepática (cohorte NCI, N = 302)



EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

9

Las citocinas brindan información sobre la patogenia de la enfermedad de injerto contra huésped hepática crónica y el número de trombocitos se asoció a factores vinculados con la enfermedad hepática.

Esto destaca la necesidad de incorporar estos factores en el estudio de historia natural y emplear las biopsias hepáticas para comprender el desarrollo de la disfunción hepática en el trasplante de hemocitoblastos y desarrollar mejores instrumentos para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.<sup>17</sup>

La mayoría de las características atípicas de la enfermedad de injerto contra huésped crónica no se han estudiado por completo, lo que limita el conocimiento de su frecuencia, patogenia y la relación con esta enfermedad.<sup>18,19</sup>

Aunque todavía se especula si las manifestaciones atípicas se deben por completo a la enfermedad de

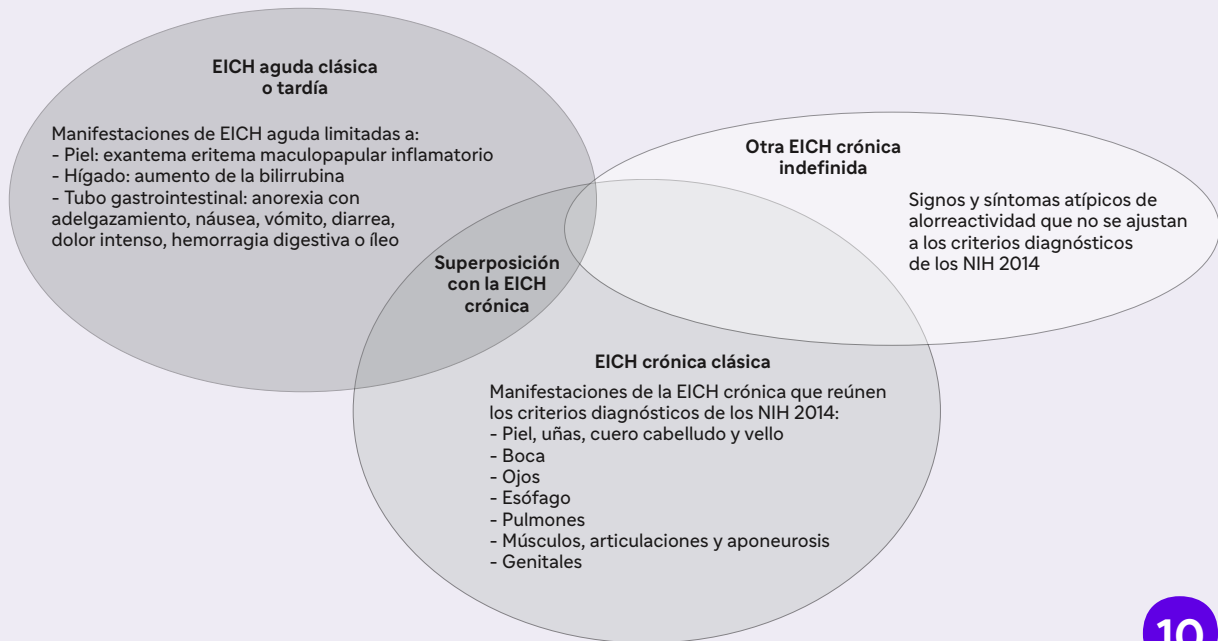
injerto contra huésped crónica, siguen sin estar bien consignadas en los criterios actuales de los NIH.

Algunos ejemplos se dan cuando esta enfermedad afecta al sistema hematopoyético como citopenias inmunomediadas, disfunción endotelial o se expresa como características atípicas en el aparato locomotor, sistema nervioso central y periférico, riñones y las serosas. **(Cuadro 10)**

Este informe del grupo de trabajo del proyecto de consenso de los NIH actualiza lo que se sabe y lo que no sobre las manifestaciones atípicas de la enfermedad de injerto contra huésped crónica mientras se delinea el marco de investigación para estudios que se realizarán en los próximos 3 a 7 años.

También se brindan criterios diagnósticos temporales para cada manifestación atípica, conjuntamente con estrategias prácticas de pruebas a realizar en estos casos.<sup>19</sup>

## Espectro de la EICH crónica: ¿se conoce la incidencia real?



EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

10

## Conclusiones

Los impedimentos más importantes para avanzar en los tratamientos para la enfermedad de injerto contra huésped crónica en el año 2023 son:

- Cómo elegir el fármaco adecuado para el paciente correcto.
- Cómo inducir una alta tasa de respuestas completas (5 %-10 %).
- Cómo determinar el momento y el fármaco mientras se disminuye progresivamente la inmunosupresión.
- Cómo tratar el síndrome de bronquiolitis obliterante.
- Cómo elegir racionalmente las asociaciones farmacológicas.
- Por qué algunos pacientes padecen infecciones y otros no.
- Cómo diagnosticar y tratar las manifestaciones atípicas.
- Por qué los estudios de la biología todavía no responden a estos interrogantes.
- Por qué no se cuenta con biomarcadores para uso clínico.

## Referencias

1. Zeiser R and Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med* 2017;377:2565-79.
2. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.
3. Saliba RM, Alousi AM, Pidala J, et al. Characteristics of Graft-Versus-Host Disease (GvHD) After Post-Transplantation Cyclophosphamide Versus Conventional GvHD Prophylaxis. *Transplant Cell Ther* 2022;28:681-93
4. Im A, Hakim FT, Pavletic SZ. Novel targets in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Leukemia* 2017;31:543-54.
5. Ballester-Sanchez R, Navarro-Mira M, Sanz-Caballer J, et al. Review of Cutaneous Graft-vs-Host Disease. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:183-93.
6. Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.
7. Baird K, Steinberg SM, Grkovic L, et al. National Institutes of Health (NIH) Chronic GVHD Staging in Severely Affected Patients: Organ and Global Scoring Correlate with Established Indicators of Disease Severity and Prognosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:632-9.
8. Kerep AZ, Broome J, Pirsal F, et al. Impact of the 2014 NIH chronic graft-versus-host disease scoring criteria modifications assessed in a large cohort of severely affected patients. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:76-84.
9. Curtis LM, Pirsal F, Steinberg SM, et al. Predictors for Permanent Discontinuation of Systemic Immunosuppression in Severely Affected Chronic Graft-Versus-Host Disease Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1980-8.
10. Watkins B, Williams KM, et al. Controversies and expectations for the prevention of GVHD: A biological and clinical perspective. *Fron. Immunol* 2022; 13:1057694.
11. Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report. *Transplant Cell Ther* 2021;27:545-57.
12. Pidala J, Kitko C, Lee SJ, et al. The 2020 Preemptive Therapy Working Group Report. *Transplant Cell Ther* 2021;(8):632-641.
13. DeFilipp Z, Couriel DR, Lazaryan A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. *Transplant Cell Ther* 2021;27:729-37.
14. Wolff D, Radojic V, Lafyatis R, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. *Transplant Cell Ther* 2021;27:817-35.
15. Pang Y, Charya AV, Keller MB, et al. The ISHLT chronic lung allograft dysfunction consensus criteria are applicable to pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood Adv* 2022;6:4196-207.
16. Meignin V, Thivolet-Bejui F, Kambouchner M, et al. Lung histopathology of non-infectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2018;73:832-42

17. Yang AH, Han MA, Samala N, et al. Characterization of Hepatic Dysfunction in Subjects Diagnosed With Chronic GVHD by NIH Consensus Criteria. *Transplant Cell Ther* 2022;28:747.e1-747.e10
18. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplantation* 2018;53:1401-15.
19. Cuvellier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, et al. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National Institutes of Health Consensus Project Task Force. *Transplant Cell Ther* 2022;28:426-45.



**INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS  
PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.**

Mayor información disponible a petición.

**Argentina:** Sanofi-Aventis Argentina S.A.

Tucumán 1, Piso 4º, C1049AAA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732-5000 - [www.sanofi.com.ar](http://www.sanofi.com.ar)

**Chile:** Sanofi-aventis de Chile S.A.

Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile.

Tel: 233408400 - [www.sanofi.cl](http://www.sanofi.cl)

**Paraguay:** Sanofi-Aventis Paraguay S.A

Edificio SkyPark, Aviadores del Chaco N° 2581, Torre 2, Piso 13, Asunción, Paraguay.

Tel: (595) 21 288 1000 - [www.sanofi.com.py](http://www.sanofi.com.py)

**Uruguay:** Sanofi-aventis Uruguay S.A.

Héctor Miranda 2361 Oficina 1001, CP 11300 – Montevideo.

Tel: 2710 3710 - [www.sanofi.com.uy](http://www.sanofi.com.uy)

MAT-AR-2301046 V1.0-06/2023

Los datos y resultados presentados en esta crónica fueron obtenidos en una conferencia médica y la información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios; se muestra sólo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos.  
La información tiene fines exclusivamente educativos.

Las opiniones expresadas en esta crónica pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del Laboratorio.

**Material exclusivo para la República Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay.**

Resumen elaborado por el Staff Médico a partir de la cobertura del Congreso.

16649\_SAN  
XXX\_v4\_mfb

PRODUCCION EDITORIAL:  
© EUROPA PRESS

  
europa press  
argentina

  
epo MULTICANAL  
Productos y servicios para Latinoamérica  
Productos e serviços para a América Latina

Diseño Editorial: Florencia Bezzi  
COPYRIGHT 2023