

EBMT 2023

49th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation

Complicaciones tardías de la enfermedad de injerto contra huésped crónica

Dra. Zinaida Perić

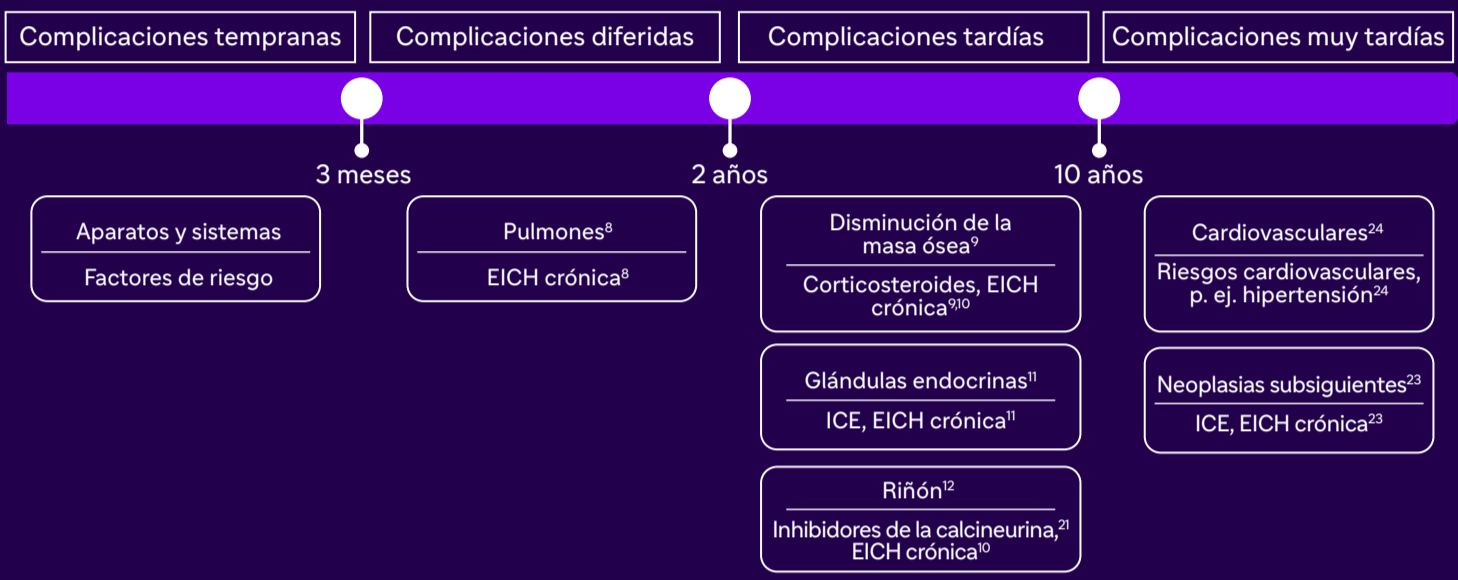
University Hospital Centre, Zagreb, Croacia

Las complicaciones tardías se pueden dividir en diferidas, que ocurren entre los 3 meses y los 2 años y que principalmente son pulmonares y enfermedad de injerto contra huésped crónica y las propias complicaciones tardías que ocurren entre los 2 y los 10 años, como las disminución de la masa ósea, la nefrotoxicidad y por supuesto la enfermedad de injerto contra huésped crónica.¹⁻⁹



Supervivencia:
desarrollo cronológico

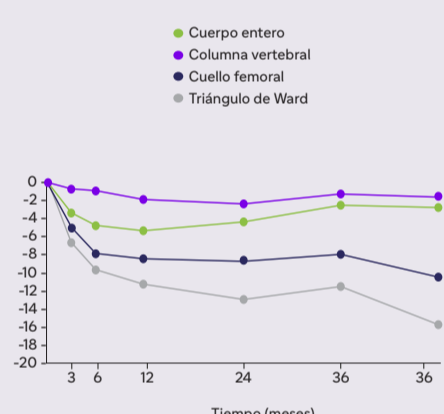
Después del trasplante



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; ICE: irradiación de cuerpo entero.



Cambios acumulados en la densidad mineral ósea²¹

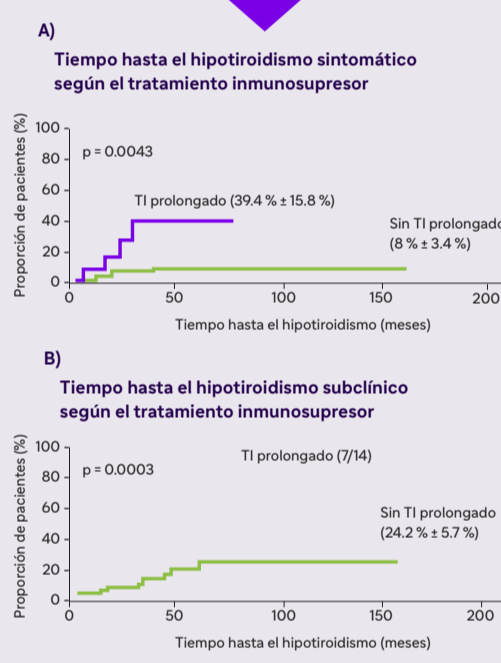


* Disminución de la masa ósea: cifra mínima en el mes 6 para columna vertebral y en el mes 24 para cuerpo entero y cuello femoral.
* Promedio de pérdida ósea anual: 0.6 % para la columna vertebral, 0.4 % para cuerpo entero, 2.3 % para cuello femoral, y 3.5 % para el triángulo de Ward.¹⁰
* La prevalencia de osteoporosis del 17 % y de osteopenia del 60 % respalda las recomendaciones actuales del monitoreo frecuente de la densidad mineral ósea.⁴

Disminución de la masa ósea⁶
Corticosteroides, EICH crónica^{6,7}



Hipotiroidismo
A) sintomático y B) subclínico²⁴

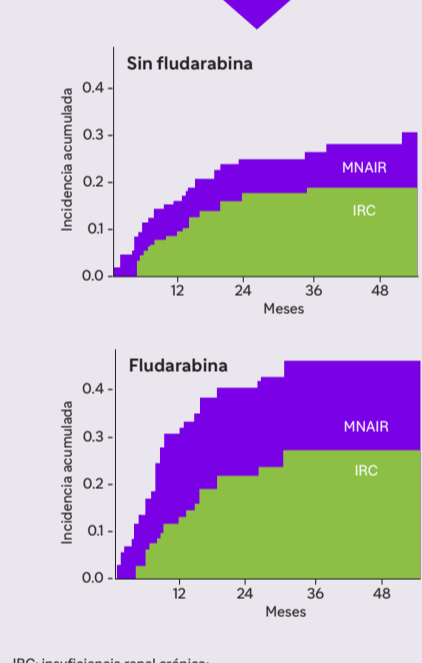


* La disfunción tiroidea es una complicación conocida después del trasplante de hemocitoblastos en niños.
* El hipotiroidismo es la anomalía más común, junto con el hipertiroidismo y la tiroiditis.⁸
* Los tumores tiroideos surgieron en una mediana de 99 (4.5-22.3) años después del trasplante (13 carcinomas papilares y 5 adenomas benignos).¹²
* La disfunción tiroidea surge con mayor frecuencia en quienes reciben tratamiento prolongado con inmunosupresores para la enfermedad de injerto contra huésped crónica.⁸

Glándulas endocrinas⁸
ICE, EICH crónica⁸



Gráficos de la incidencia acumulada de insuficiencia renal crónica grave, insuficiencia renal terminal y mortalidad no asociada con la insuficiencia renal¹⁰



IRC: insuficiencia renal crónica; MNAIR: mortalidad no asociada con la insuficiencia renal.

* Las tasas de incidencia acumulada para nefropatía crónica son del 20 % a los 5 años y del 27 % a los 10 años.⁶
* La edad al momento del trasplante es un factor de riesgo que predice la insuficiencia renal crónica.⁷
* La incidencia acumulada de insuficiencia renal crónica 2 años después del trasplante es del 4 % para los pacientes < 30 años comparado con el 20 % para los ≥ 30 años (HR: 6.58; IC del 95 %: 2.29-18.90; p < 0.001).⁷
* Mayor riesgo de insuficiencia renal crónica en los pacientes que recibieron fludarabina como parte de su tratamiento de preparación (HR: 2.57; IC del 95 %: 1.19-5.52; p = 0.016).⁷

Riñón⁹
Inhibidores de la calcineurina,¹⁰
EICH crónica⁷



Prevalencia de los efectos tardíos ≥ 2 años después del trasplante de hemocitoblastos

Efecto tardío	EICH crónica 2 años postrasplante de hemocitoblastos, n (%)		Valor de p
	Sí	No	
Osteocondrosis	19 (7)	1 (4)	0.09
Pulmonar	11 (4)	13 (5)	1
Cardiovascular	3 (1)	9 (3)	0.15
Diabetes	9 (4)	10 (4)	1
Disfunción gonadal	63 (25)	98 (35)	0.01
ACV, convulsiones	5 (2)	1 (0)	0.11
Disfunción renal	11 (4)	2 (1)	<0.01
Hepatotoxicidad, pancreatitis	13 (5)	11 (4)	0.53
Nueva malignidad	24 (9)	26 (9)	1
PTT, SUH	3 (10)	0 (0)	0.10
Cistitis hemorrágica	0 (0)	1 (0)	1
Trastorno del crecimiento	82 (32)	94 (33)	0.85
Neuropatía	0 (0)	2 (1)	0.50
Colecistitis, colelitiasis	2 (1)	1 (0)	0.60
Hipertensión	1 (0)	2 (1)	1
Osteoporosis, osteopenia	8 (3)	3 (1)	0.13

ACV: accidente cerebrovascular; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SUH: síndrome urémico hemolítico.

Otros factores importantes a considerar

- El plan y el seguimiento de la supervivencia se deben realizar en función de las directrices disponibles.¹³
- Los factores pronósticos de la pérdida de seguimiento son una menor edad, la ausencia de malignidad, la cobertura pública o falta de cobertura, una vivienda más distante del centro de tratamiento y no estar casado.¹⁴ La digitalización de la medicina es una opción atractiva para salvar esta situación.
- La inteligencia artificial puede identificar complicaciones tardías, diferentes grupos de riesgo y nuevas estrategias para la prevención.¹⁵
- La telemedicina permite un mejor acceso a los pacientes en forma costoeficiente.¹⁶
- El control a distancia de los pacientes puede facilitar la atención sanitaria innovadora.¹⁷

Referencias: 1. Lee CJ, Wang T, Chen K, et al. Association of Chronic Graft-versus-Host Disease with Late Effects following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Children with Hematologic Malignancy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2022;28:712.e1-712.e8. 2. Au BKC, et al. Bronchiolitis obliterans síndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *BBMT* 2011;17:1072-1078. 3. Schulte CM and Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004;103(10):3635-43. 4. Pirsí F, Curtis LM, Steinberger SM, et al. Characterization and Risk Factor Analysis of Osteoporosis in a Large Cohort of Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Blood* 2016;127:1517-1524. 5. Rovó A, et al. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood* 2006;108:1100-1105. 6. Kersting S, Hené RJ, Koomans HA, et al. Chronic Kidney Disease after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13:1169-1175. 7. Delgado J, Cooper N, Thomson K, et al. The Importance of Age, Fludarabine, and Total Body Irradiation in the Incidence and Severity of Chronic Renal Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood and Marrow Transpl* 2006;12:75-83. 8. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:3463-71. 9. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2015;50:1013-1023. 10. Schulte CM and Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004;103:3635-3643. 11. Savani BN, Koklanaris EK, Le Q, et al. Prolonged chronic GVHD is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:377-381. 12. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 2009;113:306-308. 13. Majhail N and Rizzo D. Surviving the cure: long term follow-up of hematopoietic cell transplant recipients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012;5:1-30. 14. Buchhorn D, Brazauskas R, Bo-Subait K, et al. Predictors of Loss to Follow-Up Among Pediatric and Adult Hematopoietic Cell Transplantation Survivors: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:553-61. 15. Gupta V, Braun YM, Chowdhury M, et al. A Systematic Review of Machine Learning Techniques in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Sensors (Basel)* 2020;20:6100. 16. Lee CJ, et al. Telemedicine in patient care of long-term transplant survivors. In: *Blood and Marrow Transplantation Long Term Management: Survivorship after Transplant*. Second Edition (chapter 4) 2021: 25-32. 17. Turner J, He Q, Baker K, et al. Home Spirometry Telemonitoring for Early Detection of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* 2021;27(7):616.

A continuación el artículo en detalle para su lectura.

Novedades del año 2023

- ## Enfermedad de injerto contra huésped crónica

- *Complicaciones tardías de la
enfermedad de injerto contra
huésped crónica*

Complicaciones tardías de la *enfermedad de injerto contra huésped crónica*

Dra. Zinaida Perić

University Hospital Centre, Zagreb, Croacia

El término supervivencia hace referencia básicamente, a los pacientes con vida después de ≥ 2 años de un trasplante, que es el momento en el que generalmente se reducen las posibilidades de una recidiva.

En un estudio se evaluó la mortalidad tardía en 1479 individuos que habían sobrevivido ≥ 2 años después de un alotrasplante de hemocitoblastos. La probabilidad de supervivencia 15 años después del trasplante fue del 80.2 % [Error estándar (EE) = 1.9 %] para quienes estaban libres de enfermedad al ingreso en la cohorte, y la mortalidad relativa (mortalidad en estos pacientes comparada con la de la población general de Estados Unidos) fue de 9.9 (IC del 95 %: 8.7-11.2).

La mortalidad relativa disminuyó con el tiempo, pero siguió siendo significativamente elevada 15 años después del trasplante (ratio de mortalidad estandarizado = 2.2).¹ Las causas de las muertes fueron: enfermedad de injerto contra huésped crónica (9 %), infecciones (15 %), cardiopatías (11 %) y neoplasias subsiguientes (26 %).²

En otro estudio se analizó la magnitud del riesgo de enfermedades crónicas informadas por 1022 sobrevivientes de un trasplante de hemocitoblastos y sus hermanos (n = 309). El 66 % de los sobrevivientes informaron al menos una enfermedad crónica; el 18%, enfermedad grave o potencialmente mortal; los respectivos valores comparables en los hermanos fueron 39% y 8% ($p < 0.001$).

La incidencia acumulada de enfermedades crónicas en los sobrevivientes fue del 59 % (IC del 95 %: 56 %-62 %) a los 10 años después del trasplante

de hemocitoblastos. En el caso de las enfermedades graves o potencialmente mortales, la incidencia acumulada a 10 años se aproximó al 35 % (IC del 95 %: 32 %-39 %). Los sobrevivientes de un trasplante de hemocitoblastos tuvieron el doble de posibilidades de desarrollar una enfermedad crónica comparados con sus hermanos (IC del 95 %: 1.6-2.1) y 3.5 veces más de desarrollar enfermedades graves o potencialmente mortales (IC del 95 %: 2.3-5.4).

Los sobrevivientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica tuvieron 4.7 más probabilidades de desarrollar enfermedades graves o potencialmente mortales (IC del 95 %: 3.0-7.2). (Figura 1)¹⁻³

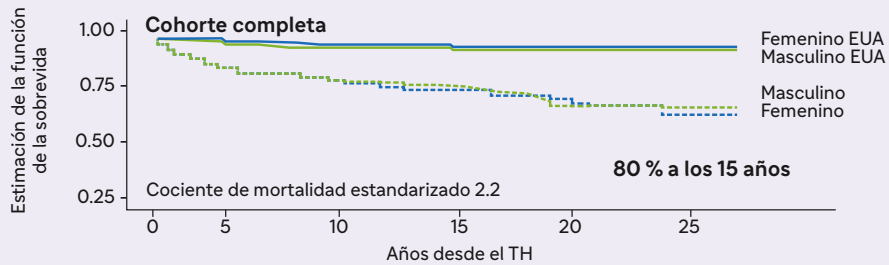
En los niños, la incidencia acumulada estimada a 10 años de cualquier efecto tardío en los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica fue del 43 % (IC del 95 %: 38%-48.2 %) vs. 32 % (IC del 95 %: 28.5 %-36.3 %) ($p < 0.001$) sin esta enfermedad.

El desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped crónica a los 2 años posteriores a un trasplante de hemocitoblastos se asoció en forma independiente a cualquier efecto tardío (*hazard ratio* [HR]: 1.38; IC del 95 %: 1.13-1.68; $p = 0.001$) y a efectos adversos tardíos benignos (neoplasia que no es maligna) (HR: 1.37; IC del 95 %: 1.10-1.70; $p = 0.006$), pero no a neoplasias subsiguientes (HR: 1.30; IC del 95 %: 0.73-2.31; $p = 0.38$). (Figura 2)⁴

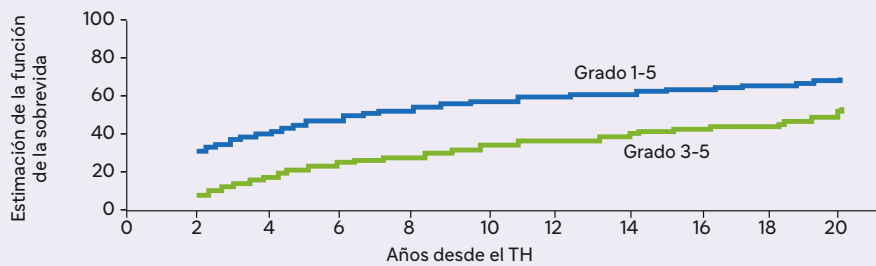
También se evaluó el impacto de los factores vinculados con la enfermedad de injerto contra huésped crónica en los primeros efectos adversos tardíos benignos.

Mortalidad por cualquier causa (adultos) e incidencia acumulada de enfermedades crónicas de grado 1-5*

A) Mortalidad por cualquier causa en 1479 sobrevivientes 2 años después de un TH¹



B) Incidencia acumulada de enfermedades crónicas de grado 1-5 después del TH³



EUA: Estados Unidos de América; TH: trasplante de hemocitoblastos.

* Las condiciones crónicas de salud física diagnosticadas después del trasplante de hemocitoblastos, se calificaron utilizando los criterios de terminología común para eventos adversos CTCAE (*Cancer Therapy Evaluation Program Common Terminology Criteria for Adverse Events*) NIH (*National Cancer Institute*). Acceso 12.07.2023.

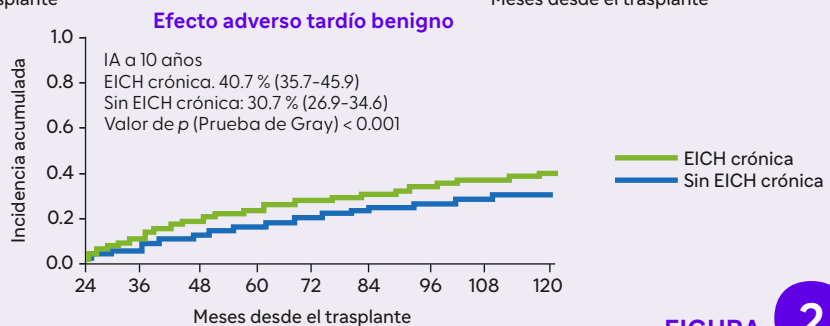
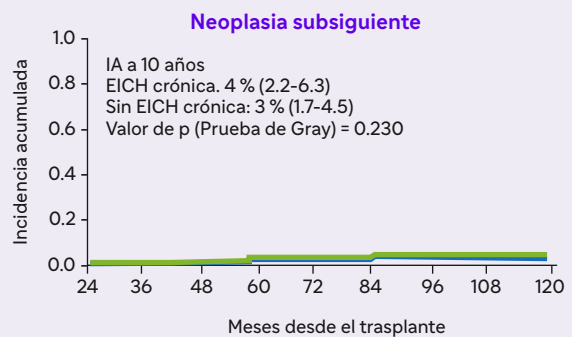
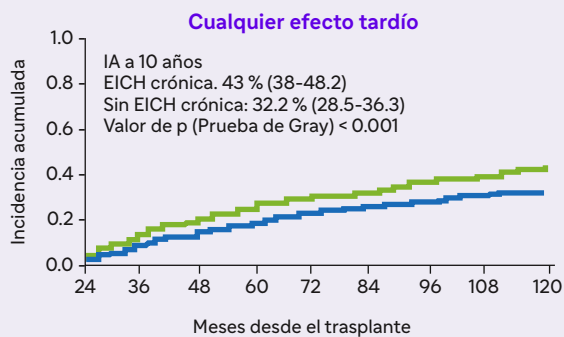
Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

Grado 1: leve; grado 2: moderado; grado 3: grave; grado 4: potencialmente mortal/incapacitante; grado 5: muerte por condiciones crónicas de salud.

FIGURA

1

Incidencia acumulada del primer efecto tardío a los 10 años (niños)



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; IA: incidencia acumulada.

FIGURA

2

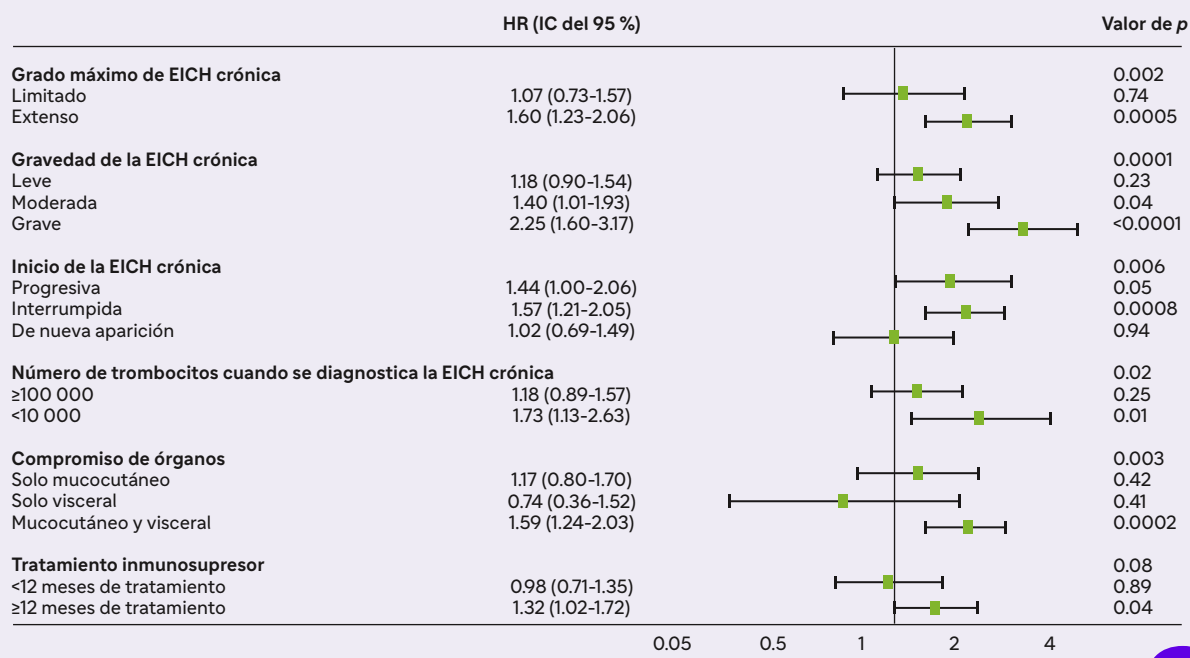
Estos incluyeron enfermedad de injerto contra huésped crónica de grado extenso (HR: 1.60; IC del 95 %: 1.23-2.08; $p = 0.0005$) o enfermedad grave (HR: 2.25; IC del 95 %: 1.60-3.17; $p < 0.0001$), tipo de inicio interrumpido (HR: 1.57; IC del 95 %: 1.21-2.05; $p = 0.0008$) y compromiso en órgano mucocutáneo y visceral (HR: 1.59; IC del 95 %: 1.24-2.03; $p = 0.0002$). Se identificaron asociaciones no significativas entre las variables específicas de la enfermedad de injerto contra huésped crónica y las neoplasias subsiguientes. Finalmente, la duración del tratamiento para la enfermedad de injerto contra huésped crónica con inmunosupresores sistémicos no se asoció significativamente con las neoplasias subsiguientes o los efectos adversos tardíos benignos. (Cuadro 1)

La enfermedad de injerto contra huésped crónica presentó una mayor asociación con los efectos adversos tardíos benignos que con las neoplasias subsiguientes entre los sobrevivientes pediátricos de un trasplante de hemocitoblastos para neoplasia hemática.

En este análisis, el desarrollo de neoplasias subsiguientes se asoció claramente al uso de irradiación mielosupresora de cuerpo entero. Las características asociadas a la enfermedad de injerto contra huésped crónica compatibles con un estado de mayor inmunodesregulación se vincularon más estrechamente con los efectos adversos tardíos benignos.⁴

Sin embargo, hay que tener en cuenta el desarrollo cronológico de la supervivencia y de las complicaciones. Las complicaciones tardías se pueden dividir en diferidas, que ocurren entre los 3 meses y los 2 años y que principalmente son pulmonares y enfermedad de injerto contra huésped crónica; las propias complicaciones tardías que ocurren entre los 2 y los 10 años, como las disminución de la masa ósea, la nefrotoxicidad y por supuesto la enfermedad de injerto contra huésped crónica; y las complicaciones muy tardías, como las cardiovasculares y las neoplasias secundarias que ocurren después de los 10 años. (Cuadro 2)⁴⁻¹²

Impacto de los factores asociados a la EICH crónica en los primeros efectos adversos tardíos benignos en niños



EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

CUADRO

1

Supervivencia: desarrollo cronológico



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; ICE: irradiación de cuerpo entero.

CUADRO 2

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

La enfermedad de injerto contra huésped crónica se asocia a menos recidivas. Sin embargo, cuando se estudian los efectos de esta enfermedad en las recidivas, es difícil separarlos de los efectos de la enfermedad aguda ya que la mayoría de los casos de enfermedad de injerto contra huésped crónica surgen en un plazo de un año posterior al trasplante, momento en que la enfermedad aguda todavía está activa.

En un estudio se investigó la enfermedad de injerto contra huésped crónica y su asociación con la incidencia de recidiva tardía y supervivencia en 7.489 pacientes con leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena crónica y síndromes mielodisplásicos, que no tenían leucemia en los 12 meses posteriores al alotrasplante de hemocitoblastos. Los resultados de este estudio indican que los efectos antineoplásicos clínicamente relevantes de la enfermedad de injerto contra huésped crónica en las recidivas

tardías solo están presentes en la leucemia mielógena crónica pero no en la leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda o en los síndromes mielodisplásicos.

La enfermedad de injerto contra huésped crónica en los pacientes sobrevivientes 1 año después del alotrasplante de hemocitoblastos se asocia principalmente a una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento y menor supervivencia. (Figura 3)¹³

En otro estudio se evaluó la influencia del tratamiento inmunosupresor y de la enfermedad de injerto contra huésped en el riesgo de malignidad recurrente después de un alotrasplante de hemocitoblastos en 2.656 pacientes. La enfermedad de injerto contra huésped tanto aguda como crónica se asoció a reducciones estadísticamente similares en el riesgo de recidiva 18 meses después del trasplante, pero no durante los primeros 18 meses.

En los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped, la resolución de la enfermedad seguida por la retirada del tratamiento inmunosupresor

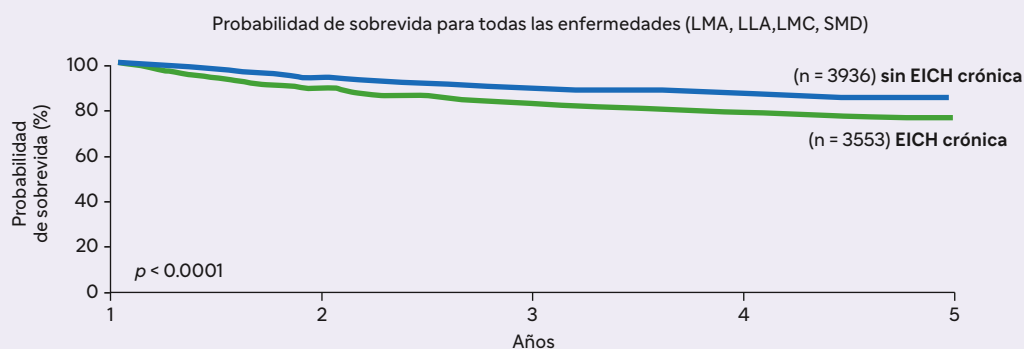
no se asoció a un aumento posterior del riesgo de recidiva. En los pacientes sin enfermedad de injerto contra huésped, la retirada del tratamiento inmunosupresor se asoció a una reducción del riesgo de recidiva durante los primeros 18 meses, pero este riesgo siguió siendo considerablemente más alto que en los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped. En resumen, la asociación de la enfermedad de injerto contra huésped con el

riesgo de recidiva cambia con el tiempo después del alotrasplante de hemocitoblastos.

En los pacientes sin enfermedad de injerto contra huésped, la retirada temprana del tratamiento inmunomodulador podría ayudar a evitar una recidiva durante los primeros 18 meses, pero serían necesarias otras intervenciones para evitarla en puntos temporales posteriores. (Cuadro 3)¹⁴

Incidencia acumulada de mortalidad asociada al tratamiento y sobrevida global

Incidence acumulada de mortalidad asociada al tratamiento y sobrevida global según los antecedentes de EICH crónica en los pacientes sin enfermedad 1 año después del alotrasplante de hemocitoblastos



EICH: enfermedad de injerto contra huésped; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mielógena crónica; LMC: leucemia mielógena crónica; NC: no corresponde; SMD: síndrome mielodisplásico.

FIGURA 3

Riesgo de recurrencia temprana o tardía de la malignidad según EICH

Maligndad recurrente temprana (≤ 18 meses después del TH)

EICH previa	Inmunosupresión previa	Número de eventos/número en análisis/ paciente-años de exposición	Hazard ratio (IC del 95%)	p
Ninguna	Continúa	84/2656/348	1.00 (referencia)	-
Ninguna	Discontinuado	12/158/148	0.41 (0.22-0.77)	0.006
Presente	Continúa	474/2253/1698	1.00 (referencia)	-
Presente	Discontinuado	40/429/297	0.74 (0.53-1.04)	0.08

Maligndad recurrente tardía (> 18 meses después del TH)

Ninguna	Continúa	0/9/5	1.00 (referencia)	-
Ninguna	Discontinuado	31/138/709	NC	NC
Presente	Continúa	39/781/1857	1.00 (referencia)	-
Presente	Discontinuado	50/789/4222	0.98 (0.63-1.53)	0.93

0.2 0.4 1 2.0

EICH: enfermedad de injerto contra huésped; TH: trasplante de hemocitoblastos; TI: tratamiento inmunosupresor.

CUADRO 3

En un análisis retrospectivo (n = 389) se evaluaron la supervivencia a largo plazo de los receptores de alotrasplantes de hemocitoblastos sin la enfermedad un año después del trasplante y los factores de los pacientes, la enfermedad y el trasplante que se asocian a una mortalidad tardía después del alotrasplante de hemocitoblastos. Uno de los factores de riesgo importante para la mortalidad tardía fue la enfermedad de injerto contra huésped crónica que necesita tratamiento inmunosupresor. (Figura 4)¹⁵

La mayoría de los pacientes mueren por complicaciones de infecciones.^{15,16} Por lo tanto, la enfermedad de injerto contra huésped se debe manejar con la menor cantidad de tratamiento necesario hasta que se desarrolle la tolerancia inmunológica.¹⁷ La inmunosupresión se debe calibrar en forma periódica mediante la disminución de la dosis. El tratamiento adecuado por la EICH crónica requiere la recalibración continua del tratamiento inmunosupresor para evitar el sobretratamiento o el infratratamiento. (Figura 5).¹⁸

Sobrevida global por uso de inmunosupresión 1 año después del trasplante de hemocitoblastos

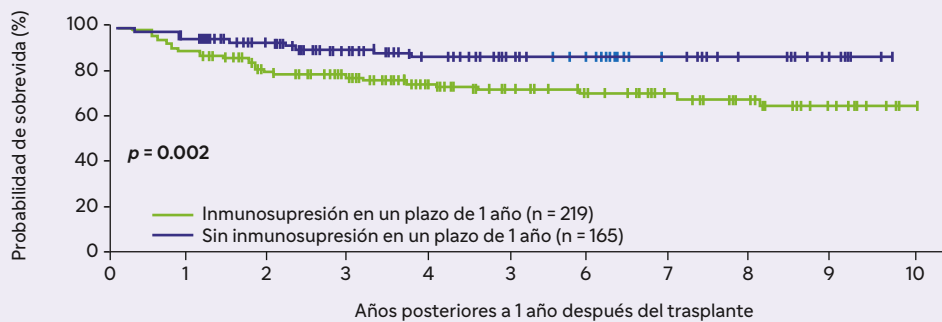


FIGURA 4

Recalibración continua del tratamiento inmunosupresor

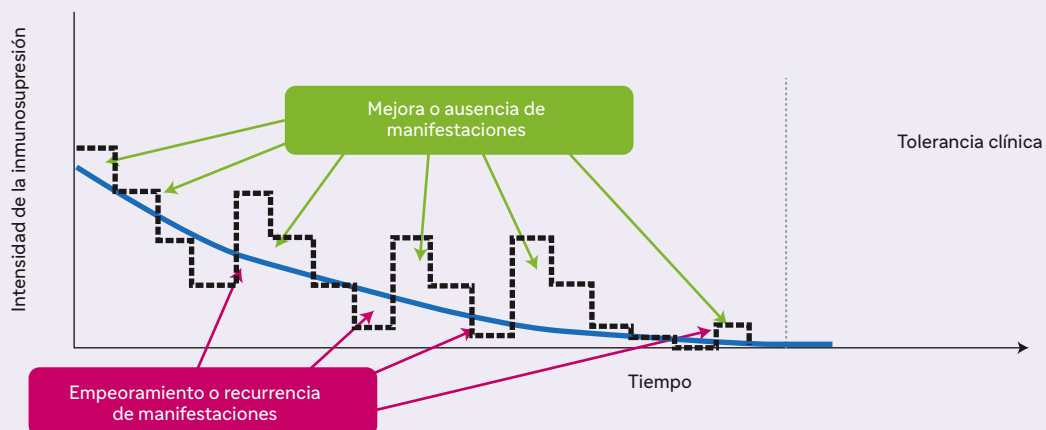


FIGURA 5

El síndrome de bronquiolitis obliterante es un complicación pulmonar del alotrasplante de hemocitoblastos que tiene una prevalencia global del 5.5 % en todos los pacientes trasplantados y del 14 % en los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica.

El 60 % de los pacientes con síndrome de bronquiolitis obliterante no presenta signos de neumopatía previa y el 100 % recibe un diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped. La mediana del tiempo hasta el síndrome de bronquiolitis obliterante es de 1.5 años y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped crónica ($p < 0.001$) se asocia a un aumento de 10 veces en el riesgo de padecer este síndrome.

El síndrome de bronquiolitis obliterante aumenta 1.6 veces el riesgo de mortalidad después del diagnóstico.⁵

La detección sistemática mediante pruebas de función pulmonar en los pacientes con enfermedad pulmonar previa o enfermedad de injerto contra huésped crónica podría identificar a la población en riesgo de desarrollar este síndrome. (Figura 6).¹⁹

En un estudio en el que se evaluó la calidad de vida, los síntomas, el estado de salud, las enfermedades comórbidas y la medicación, se halló

que los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica moderada a grave tenían una peor calidad de vida, menor estado funcional, mayores síntomas y eran más propensos a tomar fármacos para el dolor, la ansiedad y la depresión. Cabe destacar que entre el 26.7 % y el 39.4 % de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped activa no fueron capaces de trabajar debido a su salud, comparado con el 12.1 % cuya enfermedad había resuelto y con el 15.4 % que nunca habían padecido esta enfermedad. (Figura 7).²⁰

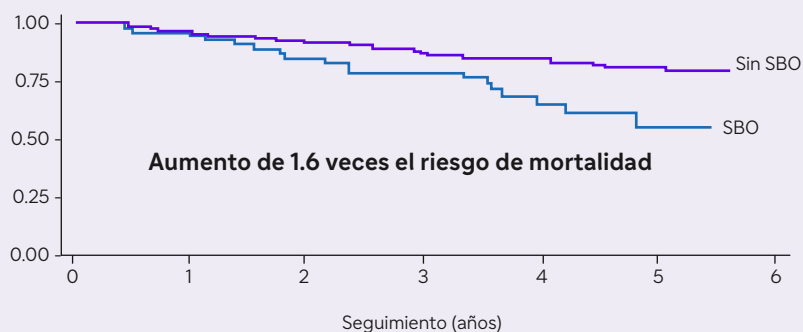
Complicaciones tardías

La disminución de la masa ósea es un fenómeno muy conocido y fue significativa, con una cifra mínima de densidad mineral ósea en el mes 6 para columna vertebral y en el mes 24 para cuerpo entero y cuello femoral.

El promedio de pérdida ósea anual fue del 0.6 % para la columna vertebral, 0.4 % para cuerpo entero, 2.3 % para cuello femoral, y 3.5 % para el triángulo de Ward (Figura 8).²¹

La prevalencia de osteoporosis (17 %) y de osteopenia (60 %) fue alta, lo que respalda las recomendaciones actuales del monitoreo frecuente de la densidad mineral ósea.⁷

Estimación de la mortalidad asociada al trasplante en los pacientes con y sin síndrome de bronquiolitis obliterante⁵

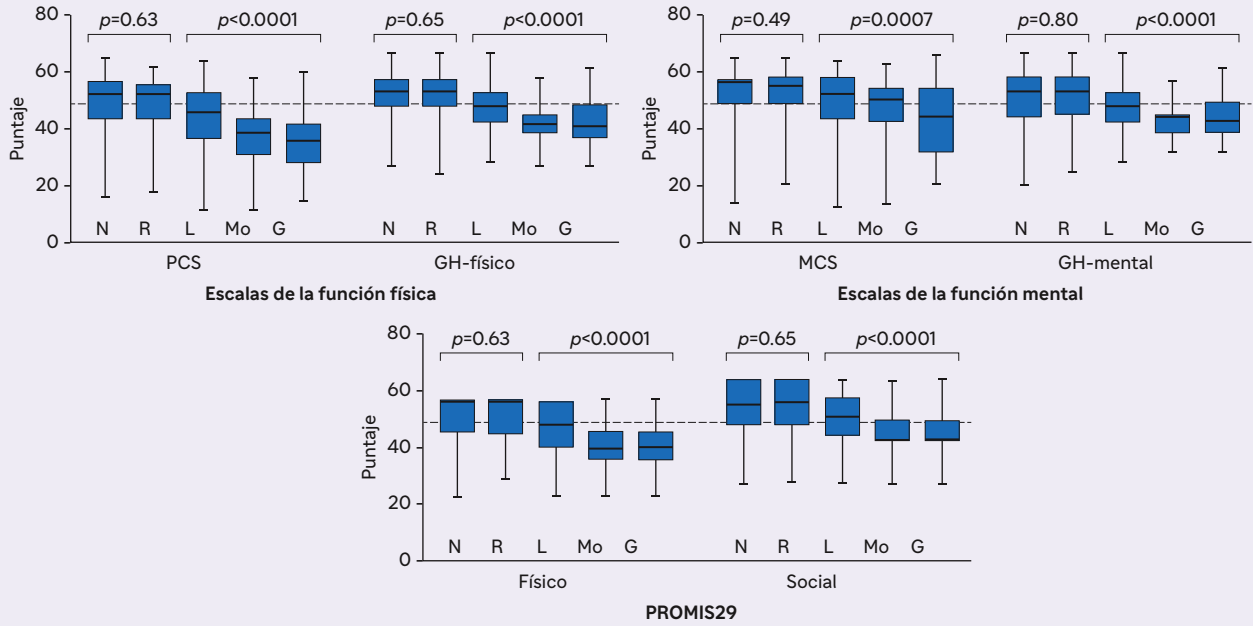


SBO: síndrome de bronquiolitis obliterante.

FIGURA

6

Puntajes de las medidas de calidad de vida

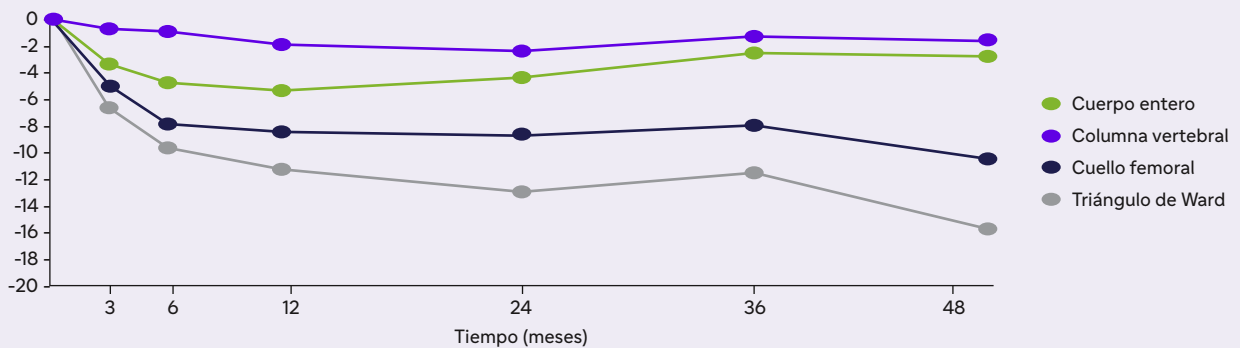


G: EICH crónica grave; GH: Global Health Score; N: nunca tuvo EICH crónica; R: EICH crónica resuelta; L: EICH crónica leve; MCS: puntaje del componente mental; Mo: EICH crónica moderada; PCS: puntaje del componente físico; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

FIGURA

7

Cambios acumulados en la densidad mineral ósea²¹



FIGURA

8

Pocos factores se asociaron significativamente al riesgo de disminución rápida de masa ósea: dosis acumuladas y promedio de dosis de corticosteroides por día, duración promedio de la exposición

a ciclosporina A y reducción de la masa corporal. Los efectos de los cambios en la masa corporal se vieron ampliamente superados por el efecto de los corticosteroides.

La osteocondrosis es una afección debilitante informada después del uso crónico de corticosteroides, con una incidencia acumulada a los 10 años del 15 % después de un trasplante de hemocitoblastos con donante sin parentesco, $p < 0.001$ comparado con receptores del trasplante alógeno de células hematopoyéticas (HCT) autólogo.²²

En un estudio transversal, prospectivo y unicéntrico se evaluó la producción de esperma y los determinantes de la espermatogénesis en los sobrevivientes masculinos a largo plazo después de un alotrasplante de hemocitoblastos (N = 39). Los hombres considerados sobrevivientes a largo plazo, menores de 25 años al momento del alotrasplante de hemocitoblastos y que aparentemente no padecían enfermedad de injerto contra huésped crónica tenían una probabilidad razonable de espermatogénesis. (Figura 9)⁸

La disfunción tiroidea es una complicación conocida después del trasplante de hemocitoblastos en niños. En un estudio en 791 pacientes <18 años al momento del trasplante y con un seguimiento

desde 1969 hasta 2007, se halló que el hipotiroidismo fue la anomalía más común, junto con otras como el hipertiroidismo y la tiroiditis. Los tumores tiroideos surgieron en una mediana de 9.9 (4.5-22.3) años después del trasplante (13 carcinomas papilares y 5 adenomas benignos).²³ La disfunción tiroidea es relativamente común después de un trasplante de hemocitoblastos y más probable que surja en los pacientes que reciben tratamiento prolongado con inmunosupresores para la enfermedad de injerto contra huésped crónica, (Figura 10).²⁴

Con respecto a la nefrotoxicidad, en un estudio de cohortes retrospectivo en 266 adultos que recibieron un alotrasplante de hemocitoblastos y que sobrevivieron durante >6 meses en un período de 11 años se halló que las tasas de incidencia acumulada para nefropatía crónica eran del 20 % a los 5 años y del 27 % a los 10 años.⁹

Con respecto a los factores de riesgo, la edad al momento del trasplante predijo claramente el riesgo de insuficiencia renal crónica.

Presencia o ausencia de espermatozoides después de un trasplante de hemocitoblastos⁸

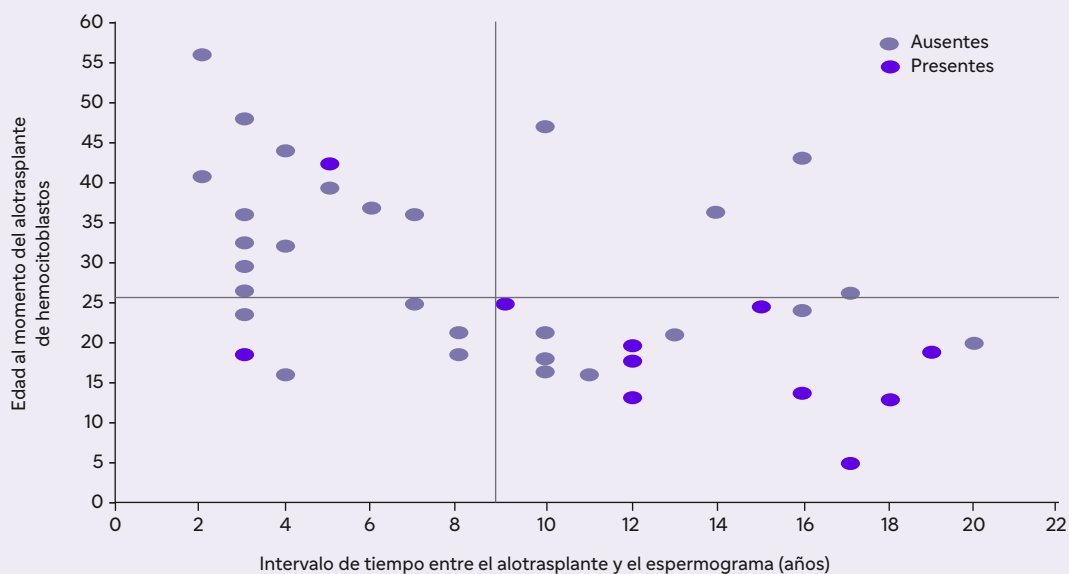
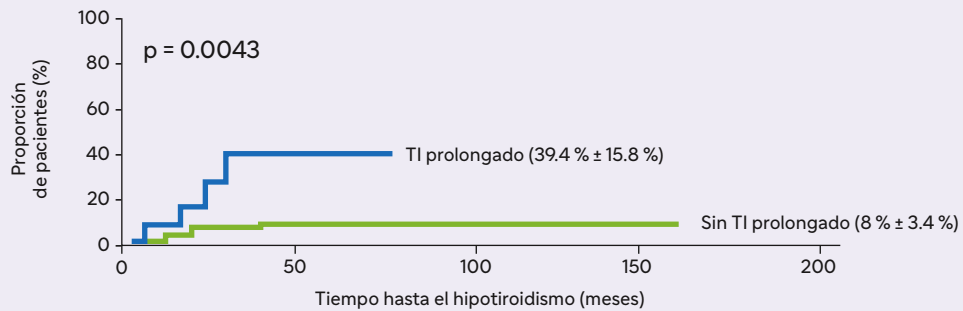


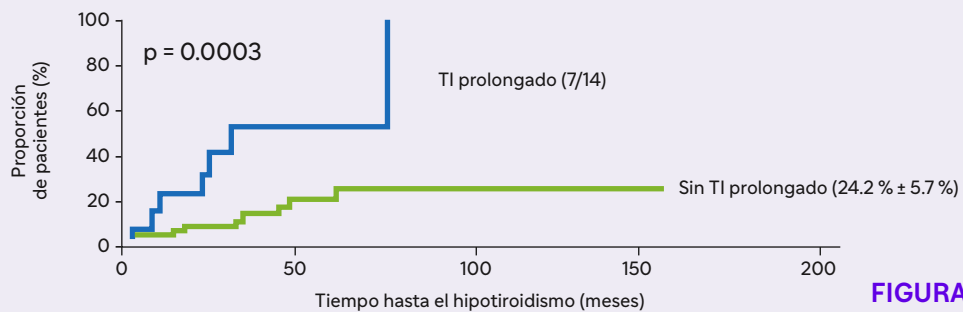
FIGURA 9

Hipotiroidismo A) sintomático y B) subclínico²⁴

Tiempo hasta el hipotiroidismo sintomático según el tratamiento inmunosupresor



Tiempo hasta el hipotiroidismo subclínico según el tratamiento inmunosupresor



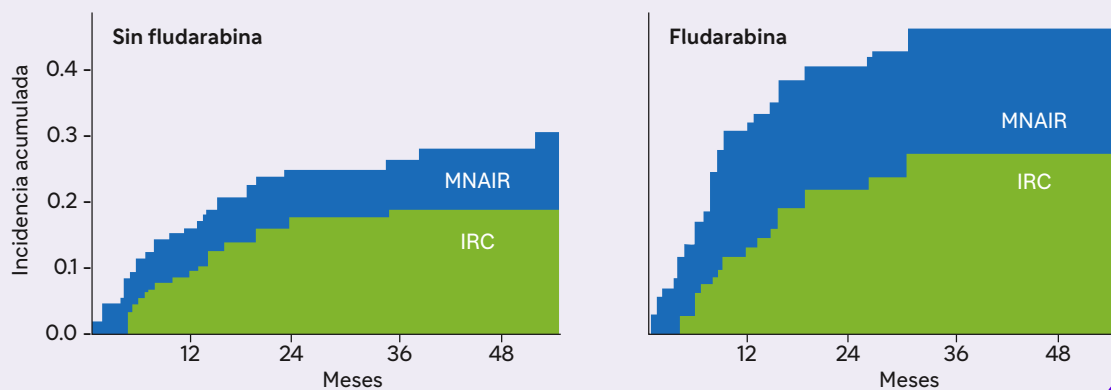
Ti: tratamiento inmunosupresor.

FIGURA 10

La incidencia acumulada de insuficiencia renal crónica en un plazo de 2 años desde el trasplante fue del 4 % para los pacientes < 30 años comparado con el 20 % para los ≥ 30 años (HR: 6.58; IC del 95 %: 2.29-18.90; $p < 0.001$). Además, los pacientes que recibieron fludarabina como parte

de su tratamiento de preparación tuvieron un aumento significativo del riesgo de insuficiencia renal crónica comparado con quienes no recibieron fludarabina inmediatamente antes de la irradiación de cuerpo entero (HR: 2.57; IC del 95 %: 1.19-5.52; $p = 0.016$). (Figura 11)¹⁰

Gráficos de la incidencia acumulada de insuficiencia renal crónica grave, insuficiencia renal terminal y mortalidad no asociada con la insuficiencia renal¹⁰



IRC: insuficiencia renal crónica; MNAIR: mortalidad no asociada con la insuficiencia renal.

FIGURA 11

Prevalencia de los efectos tardíos ≥ 2 años después del trasplante de hemocitoblastos

Efecto tardío	EICH crónica 2 años postrasplante de hemocitoblastos, n (%)		Valor de <i>p</i>
	Sí	No	
Osteocondrosis	19 (7)	1 (4)	0.09
Pulmonar	11 (4)	13 (5)	1
Cardiovascular	3 (1)	9 (3)	0.15
Diabetes	9 (4)	10 (4)	1
Disfunción gonadal	63 (25)	98 (35)	0.01
ACV, convulsiones	5 (2)	1 (0)	0.11
Disfunción renal	11 (4)	2 (1)	<0.01
Hepatotoxicidad, pancreatitis	13 (5)	11 (4)	0.53
Nueva malignidad	24 (9)	26 (9)	1
PTT, SUH	3 (10)	0 (0)	0.10
Cistitis hemorrágica	0 (0)	1 (0)	1
Trastorno del crecimiento	82 (32)	94 (33)	0.85
Neuropatía	0 (0)	2 (1)	0.50
Colecistitis, colestiasis	2 (1)	1 (0)	0.60
Hipertensión	1 (0)	2 (1)	1
Osteoporosis, osteopenia	8 (3)	3 (1)	0.13

ACV: accidente cerebrovascular; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SUH: síndrome urémico hemolítico.

CUADRO 4

Más de 2 años después del trasplante de hemocitoblastos, hubo una mayor disfunción renal en el grupo con enfermedad de injerto contra huésped crónica que en el grupo sin esta enfermedad (4 % vs. 1 %; $p < 0.01$). La prevalencia de los efectos tardíos ≥ 2 años después del trasplante de hemocitoblastos se presenta en el **cuadro 4**.⁴

Complicaciones muy tardías

Con respecto a las complicaciones a muy largo plazo, en un estudio retrospectivo unicéntrico en 265 sobrevivientes a largo plazo, se halló una incidencia acumulada de eventos de arteriopatía después de un alotrasplante de hemocitoblastos, como enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria o arteriopatía periférica del 22 % a los 25 años. La incidencia acumulada de un evento de arteriopatía después de 15 años se muestra en el **figura 12**.¹¹

Las tasas de mortalidad de los pacientes que sobrevivieron 15 años después de un trasplante siguen duplicando a las de la población general.¹

Además, la enfermedad de injerto contra huésped crónica es un factor de riesgo que interviene en la lesión endotelial.²⁵

En general, los pacientes desarrollaron nuevos tumores sólidos, duplicando la tasa esperada según la población general (cociente observado/esperado 2.1; IC del 95 %: 1.8-2.5), con aumento del riesgo en el transcurso del tiempo (tendencia de $p < 0.001$). El riesgo se triplicó en los pacientes con un seguimiento de 15 años o más después del trasplante.²⁶

Las estimaciones de la incidencia acumulada 20 años después del trasplante de hemocitoblastos fue del 6.5 % (IC del 95 %: 5.3%-7.7%) para el carcinoma basocelular y del 3.4 % (IC del 95 %: 2.6 %-4.3 %) para el carcinoma epidermoide.²⁷

En el cáncer bucal, el cociente de incidencia estandarizado (SIR; incidencia observada/esperada) fue de de 7-16. El factor de riesgo más importante es la enfermedad de injerto contra

Incidencia acumulada de un evento de arteriopatía después de 15 años¹¹

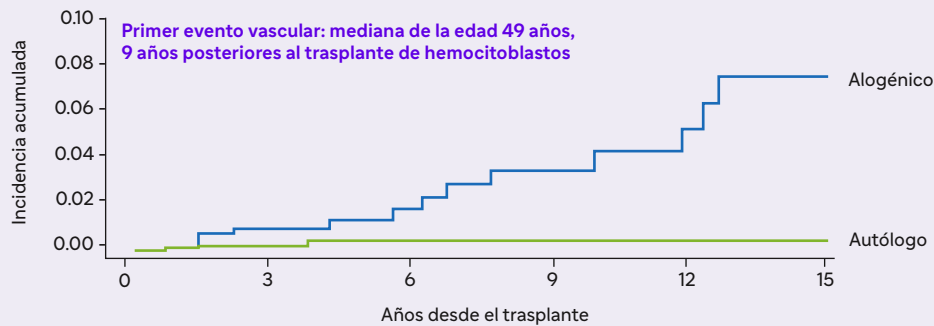


FIGURA 12

huésped crónica bajo inmunosupresión durante más de 25 meses (SIR 16) y los factores de riesgo convencionales son el tabaquismo y el alcohol.¹² El SIR para el cáncer de tiroides fue de 3 y los factores de riesgo fueron: menor edad, la irradiación de cuerpo entero, el sexo femenino y la enfermedad de injerto contra huésped crónica.^{12,28}

El SIR para el cáncer esofágico fue de 8.5 - 11 y los factores de riesgo incluyeron la irradiación, los bisfosfonatos, el síndrome de Barrett y la enfermedad de injerto contra huésped crónica. Los factores de riesgo convencionales incluyeron el tabaquismo, el alcohol y un bajo nivel socioeconómico.¹²

Otros factores importantes a considerar

- El plan y el seguimiento de la supervivencia se deben realizar en función de las directrices disponibles,²⁹ sin embargo la incidencia acumulada de convertirse en una pérdida de seguimiento a los 10 años es del 13 % entre los adultos que sobreviven.³⁰ Los factores pronósticos de la pérdida de seguimiento son una menor edad, la ausencia de malignidad, la cobertura pública o falta de cobertura, una vivienda más distante del centro de tratamiento y no estar casado.³⁰ La sanidad electrónica es una opción atractiva para salvar esta situación.
- El aprendizaje automático revela los fenotipos de la enfermedad de injerto contra huésped crónica y estratifica la supervivencia después del alotrasplante de hemocitoblastos.³¹ Además, la inteligencia artificial puede identificar conglomerados de complicaciones tardías, diferentes grupos de riesgo y nuevas estrategias para la prevención.³²
- Es importante también destacar la importancia de la telemedicina, ya que es posible que se pueda tener un mejor acceso a los pacientes en forma costoeficiente,³³ y el control a distancia de los pacientes puede facilitar la atención sanitaria innovadora.³⁴
- Es posible realizar una espirometría portátil inalámbrica en el hogar en los pacientes con trasplante de hemocitoblastos de alto riesgo para un control estrecho de la función pulmonar, lo que parece facilitar la detección precoz del síndrome de bronquiolitis obliterante.³⁴

Referencias

1. Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110:3784-92.
2. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28:1011-16.
3. Sun CL, Francisco L, Kawashima T, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010;116:3129-39.
4. Lee CJ, Wang T, Chen K, et al. Association of Chronic Graft-versus-Host Disease with Late Effects following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Children with Hematologic Malignancy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2022;28:712.e1-712.e8.
5. Au BKC, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *BBMT* 2011;17:1072-1078.
6. Schulte CM and Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004; 103(10):3635-43.
7. Pirsi F, Curtis LM, Steinberget SM, et al. Characterization and Risk Factor Analysis of Osteoporosis in a Large Cohort of Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1517-1524.
8. Rovó A, et al. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood* 2006;108:1100-1105.
9. Kersting S, Hené RJ, Koomans HA, et al. Chronic Kidney Disease after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13:1169-1175.
10. Delgado J, Cooper N, Thomson K, et al. The Importance of Age, Fludarabine, and Total Body Irradiation in the Incidence and Severity of Chronic Renal Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood and Marrow Transpl* 2006;12:75-83.
11. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:3463-71.
12. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2015;50:1013-1023.
13. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, et al. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21:2020-8.
14. Inamoto Y, Flowers ME, Lee SJ, et al. Influence of immunosuppressive treatment on risk of recurrent malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011;118:456-463.
15. Solh MM, Bashey A, Solomon SR, et al. Long term survival among patients who are disease free at 1-year post allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single center analysis of 389 consecutive patients. *Bone Marrow Trans* 2018;53:576-83.
16. Ciurea S, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transp* 2018;53:521-534.

17. Jagasia M, 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. *Bone Marrow Trans* 2015;21:389-401.
18. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;125:606-615.
19. Abedin S, Yanik GA, Braun T, et al. Predictive Value of Bronchiolitis Obliterans Syndrome Stage Op in Chronic Graft-versus-Host Disease of the Lung. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:1127-1144.
20. Lee SJ, Onstad L, Chow EJ, et al. Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Hematologica* 2018;103:1535-1541.
21. Schulte CM and Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004;103:3635-3643.
22. Campbell S, Sun CL, Kurian S, et al. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2009;115:4127-4135.
23. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 2009;113:306-308.
24. Savani BN, Koklanaris EK, Le Q, et al. Prolonged chronic GVHD is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:377-381.
25. Biedermann BC, Sahner S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 2002;359:2078-2083.
26. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113:1175-1183.
27. Leisenring W, Firedman D, Flowers M, et al. Nonmelanoma Skin and Mucosal Cancers After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2006; 24:1119-1126.
28. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, et al. Risk for Secondary Thyroid Carcinoma After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: An EBMT Late Effects Working Party Study *J Clin Oncol* 2007;25:2449-2454.
29. Majhail N and Rizzo D. Surviving the cure: long term followup of hematopoietic cell transplant recipients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012;5:1-30.
30. Buchbinder D, Brazauskas R, Bo-Subait K, et al. Predictors of Loss to Follow-Up Among Pediatric and Adult Hematopoietic Cell Transplantation Survivors: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:553-61.
31. Gandelman JC, Byrne MT, Mistry AM, et al. Machine learning reveals chronic graft-versus-host disease phenotypes and stratifies survival after stem cell transplant for hematologic malignancies. *Haematologica* 2019;104:189-196.
32. Gupta V, Braun YM, Chowdhury M, et al. A Systematic Review of Machine Learning Techniques in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Sensors (Basel)* 2020; 20:6100.
33. Lee CJ, et al. Telemedicine in patient care of long-term transplant survivors. In: *Blood and Marrow Transplantation Long Term Management: Survivorship after Transplant. Second Edition (chapter 4)* 2021: 25-32.
34. Turner J, He Q, Baker K, et al. Home Spirometry Telemonitoring for Early Detection of Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* 2021;27(7):616



**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 4°, C1049AAA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732-5000 - 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

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

Uruguay: Sanofi-aventis Uruguay S.A.

Héctor Miranda 2361 Oficina 1001, CP 11300 – Montevideo.

Tel: 2710 3710 - www.sanofi.com.uy

MAT-AR-2301047 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.

16650_SAN
XXX_4_mfb

PRODUCCION EDITORIAL:
© EUROPA PRESS



Diseño Editorial: Florencia Bezzi
COPYRIGHT 2023

Productos y servicios para Latinoamérica
Produtos e serviços para a América Latina