INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Nº 135- 2020 – J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 20 de ABRIL del 2020

VISTO:

El Informe N° 197-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 224-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 022-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Informe N° 032-2020-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Memorando N° 0047-2020-DIMED/INEN, de la Dirección de Medicina, el Informe N° 013-2020-CBS-DNCC-DICON/INEN, del Experto en Salud Pública – Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, el Informe N° 056-2020-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Informe N° 293-2020-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica *(…) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (…);*

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" tiene como finalidad es establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO Y CRÓNICO", ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica de la Dirección de Medicina, por lo que la Oficina de Organización considera que su contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y Funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, Mediante el Memorando N° 224-2020-OGPP/INEN de fecha 07 de febrero de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, mediante el Informe N° 022-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 07 de febrero de 2020, la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO Y CRÓNICO";

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO Y CRÓNICO", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO Y CRÓNICO", tiene por objetivo estandarizar el manejo médico oncológico de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, tiene como finalidad contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes trasplantados con Enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH) mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, del Departamento de Oncología Médica, de la Dirección de Medicina, y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - APROBAR el "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO Y CRÓNICO", tiene como finalidad contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes trasplantados con Enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH) mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO

TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO Y CRÓNICO

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

Lima – Perú

2020

Dr. Eduardo Payet Meza
Jefatura Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Gustavo Sarria Bardales
Sub jefatura Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Sheila Vílchez Santillán
Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C Juan García León
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Rolando Henry Guerra Miller
Director Ejecutivo
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Elaborado por:

- **Departamento de Oncología Médica**
  - M.C. Jule Vásquez Chávez
  - M.C. Shirley Quintana Truyenque
  - M.C. Lourdes López Chávez
  - M.C. Cindy Alcarraz Molina
  - M.C. Juan Carlos Haro Varas
  - M.C. Karina Aliaga Llerena
  - M.C. Ofelia Coanqui Gonzáles
  - M.C. Guillermo Valencia Mesías
- **Departamento de Oncología Pediátrica**
  - M.C. Sharon Chávez Paredes
  - M.C. Essy Maradiegue Chirinos
- **Departamento de Patología**

  Equipo funcional de Patología Clínica - Histocompatibilidad y Criopeservación
  - Blga. Claudia Morales Reyes

Revisión y aprobación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. MG Carmela Barrantes Serrano
  - Lic. Yoseline Aznarán Isla

Oficina de Organización

- Lic. Ángel Winston Ríquez Quispe

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 1
II. FINALIDAD 1
III. OBJETIVOS 2
3.1 OBJETIVO GENERAL 2
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS 2
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN 2
V. BASE LEGAL 2
VI. CONTENIDO 3
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 3
6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR 5
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10 5
6.4 METODOLOGÍA 5
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 7
6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 15
VII. RESPONSABILIDADES 22
VIII. ANEXOS 22
ANEXO N° 1 23
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS 23
ANEXO N° 2 24
INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO 24
ANEXO 3. 26
ESTADÍOS Y GRADOS DE aEICH (CRITERIOS DE GLUCKSBERG MODIFICADO) 26
ANEXO 4. 27
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE cEICH 27
ANEXO N° 5. 32
SCORE DE SEVERIDAD POR ÓRGANO DE cEICH 32
ANEXO 6. 37
CRITERIOS DE RESPUESTA A CORTICOIDES PARA aEICH y cEICH 37
ANEXO 7. 38
DISMINUCIÓN (TAPERING) DE CORTICOIDES 38
ANEXO 8. 40
CRITERIOS DE RESPUESTA POR ÓRGANO DE cEICH 40
ANEXO 9. 42
REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA EICH 42
IX. BIBLIOGRAFÍA 48

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) constituye una complicación frecuente, mediada por linfocitos T inmunocompetentes del injerto. Se reconocen la EICH aguda y la EICH crónica. Tradicionalmente se ha utilizado la temporalidad para definir una u otra, siendo los 100 días el corte establecido(1); sin embargo, esta división no es absoluta y se describe EICH agudo más allá de los 100 días y un síndrome con manifestaciones de EICH agudo y EICH crónico independiente del tiempo llamado síndrome de overlap o superposición(1).

El EICH agudo (aEICH) es una complicación frecuente, y es considerada la complicación más seria del trasplante alogénico de células progenitoras (AlloSCT) a pesar de la profilaxis. Permanece como la causa mayor de enfermedad y muerte en los pacientes con AlloSCT y constituye uno de los mayores retos de manejo en estos pacientes. Se desarrolla en el 30 % de los AlloSCT y la fisiopatología se basa en un fenómeno trifásico(2). La primera fase corresponde al desarrollo de un medio inflamatorio resultante del daño en tejidos de huésped inducido por el régimen de acondicionamiento. Los tejidos dañados secretan citoquinas inflamatorias, incluida Interleukina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), En la segunda fase, las células presentadoras de antígeno (APCs) presentan y activan a las células T derivadas del donante, que se expanden y diferencian en células efectoras. En la tercera fase, las células T median la citotoxicidad contra las células huésped a través de ligando, perforinas, granzimas y citoquinas. Esta cascada de eventos conduce al daño tisular característico de aEICH(3).

El EICH crónico (cEICH) se ha reportado en el 30-70 % de pacientes adultos y pediátricos más allá del día +100. Es la complicación tardía más frecuente del trasplante alogénico de células progenitoras (AlloSCT). Se presenta principalmente entre los 4 y 6 meses post-trasplante; no obstante, entre el 5-10 % lo hace después del año. La clínica sugerente de cEICH incluye esclerosis, liquen plano, estenosis esofágica, fasceítis, úlceras orales, atrofia, onicodistrofia, síndrome sicca. El compromiso más frecuente por órganos se describe en piel, boca, hígado, ojos. En forma menos frecuente incluye pulmón (bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BOOP), neumonía idiopática), esófago, tracto genitourinario, sistema osteo-articular siendo descrito como el "gran simulador" con considerable impacto en la calidad de vida de los pacientes(4)(5).

El EICH agudo (aEICH) y crónico (cEICH) son los mayores contribuyentes a la morbilidad y mortalidad tardía en los pacientes trasplantados, así como está asociado con un deterioro de la calidad de vida (QoL)(5). Ambos constituyen una de las mayores barreras para un exitoso trasplante alogénico (AlloSCT). La falta de estandarización y adherencia a las recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC) y consensos internacionales en la evaluación del EICH lleva a la realización de un documento normativo que integre ambas entidades y se formulen recomendaciones en la práctica diaria.

II. FINALIDAD

Contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes trasplantados con Enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH) mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo médico oncológico de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Establecer las directrices para el diagnóstico en el paciente con sospecha de enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH).

3.2.2 Establecer los criterios de severidad de la enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH).

3.2.3 Establecer las directrices para el tratamiento médico oncológico en pacientes con enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH).

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones del presente Documento Técnico son de aplicación y de cumplimiento obligatorio de todo el personal de salud del Departamento de Oncología Médica, Departamento de Oncología Pediátrica y Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con autonomía administrativa y con Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, se calificó al INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud y su Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, que modifica la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".

- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, que incorpora el numeral 8.7 en el capítulo VIII de Disposiciones Complementarias Transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios – SISMED" aprobada con Resolución Ministerial N°116-2018/MINSA.
- Resolución Jefatural N° 207-2017-SIS, que aprueba la Directiva Administrativa N° 002-2017-SIS-GNF-V.01 "Directiva Administrativa que establece el Proceso de Valoración de las Prestaciones de Salud del Seguro Integral de Salud".
- Resolución Jefatural N° 276-2019-I/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

8-MOP	8-methoxypsoralen (Metoxaleno)
ADL	Actividades de la vida diaria
aEICH	Enfermedad injerto contra huésped agudo
AHAI	Anemia hemolítica autoinmune
AlloSCT	Trasplante alogénico de células progenitoras
APCs	Células presentadoras de antígeno
BOOP	Bronquiolitis obliterante con neumonía en organización
BOS	Bronquiolitis obliterans syndrome
BSA	Área de superficie corporal
BTK	Bruton's tyrosin kinase
cEICH	Enfermedad injerto contra huésped crónico
CMV	Citomegalovirus
COP	Neumonía criptogénica organizada
CSA	Ciclosporina
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECP	Fotoaféresis extracorpórea
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMA	European Medicines Agency
FA	Fosfatasa alcalina
FAM	Fluticasona, Azitromicina, Montelukast
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada
FFS	Sobrevida libre de falla a tratamiento
GI	Tracto gastrointestinal
GPC	Guía de Práctica Clínica
IL-2	Interleukina 2
IL-6	Interleukina 6
ITK	Interleukina 2-inducible de kinasa de células T
JAK	Janus-associated kinase
KCS	Keratoconjuntivitis sicca
KPS	Karnofsky Performance Status
LFTs	Pruebas de función hepática
MMF	Micofenolato mofetil
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIH	National Institutes of Health
PDN	Prednisona
PFTs	Pruebas de función pulmonar (pulmonary function tests)
P-ROM	Rango de movimiento fotográfico
PTI	Púrpura trombocitopénica inmune
QoL	Calidad de vida
RC	Respuesta completa

RP	Respuesta parcial
ROM	Rangos de movimiento
RUX	Ruxolitinib
S.F.	Suero fisiológico
S.G.	Solución glucosada
TGO	Aspartato aminotransferasa (ALT)
TGP	Alanina aminotransferasa (ALT)
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
TRO	Tasa de respuesta objetivo
ULN	Límite normal superior
UVA	Rayo ultravioleta A
VC	Capacidad vital forzada

6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento médico oncológico de Enfermedad injerto contra huésped agudo (aEICH) y crónico (cEICH).

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	
CÓDIGO CIE-10	NOMBRES DE NEOPLASIAS
T86.0	Enfermedad injerto contra huésped

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

- Las directrices del tratamiento médico citotóxico y terapia dirigida, se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales como National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(6)
- La elección de la guía mencionada se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada **(Anexo N° 1).**
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla

N° 1). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, NCCN),** según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN.

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Pre-Transplant Recipient Evaluation and Management of Graft-Versus-Host Disease. Version 1. 2020.

- Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico y terapia biológica:
  - El presente Documento Técnico "Tratamiento Médico Oncológico de Enfermedad injerto contra huésped agudo y crónico", considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
  - La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
  - La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/).
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud (reuniones clínicas, exposiciones, discusión de casos clínicos) y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar al presente Documento Técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA.

6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del presente Documento Técnico será con una frecuencia de cada 3 años.
- La actualización se realizará en un periodo menor en caso se presenten las siguientes circunstancias:
  - Nuevas intervenciones diagnósticas y/o manejo avalado por Guías de Práctica Clínicas internacionales.
  - Reciente aprobación de productos farmacéuticos por la agencia regulatoria nacional - DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA o EMA.
  - Indicaciones consideradas en el Documento Técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

- El presente Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico del médico oncólogo, médico oncólogo pediatra tratantes y médico patólogo para la decisión del tratamiento médico.
- La elección del tratamiento médico oncológico se realizará valorando el estadío clínico, diagnóstico anatomopatológico, y condición clínica del paciente.

6.5.1 DEFINICION DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

6.5.1.1 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO (aEICH)

La enfermedad injerto contra huésped aguda (aEICH) se refiere a la aparición de una respuesta inflamatoria en el trasplante alogénico (AlloSCT) en exclusivamente 3 órganos: piel (rash dérmico inflamatorio eritematoso maculopapular), hígado (hiperbilirrubinemia debido a ictericia colestásica) y manifestaciones clínicas del tracto gastrointestinal (GI) superior y/o inferior (anorexia y pérdida de peso, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal severo, sangrado y/o íleo)(3).

6.5.1.2 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICO (cEICH)

La enfermedad injerto contra huésped crónica (cEICH) es un síndrome pleiotrópico, caracterizado en 1980(2), y clínicamente distinguido de la dermatitis típica, hepatitis y enteritis de la EICH aguda (aEICH) por la reclasificación del NIH (Instituto Nacional de Salud, en inglés) de 2005 "Proyecto de desarrollo de consenso sobre cEICH (Consensus Development Project, en inglés, 2005)"(1). Por lo tanto, el diagnóstico de la NIH de cEICH no requiere el tiempo de referencia luego del trasplante, sino que requiere la presencia de manifestaciones clínicas características que se asemejan a enfermedades vasculares del colágeno que pueden afectar uno o múltiples sitios, incluyendo piel, hígado, ojos, boca, tracto gastrointestinal (GI), pulmones, serosas y músculos esqueléticos. Las manifestaciones que son diagnósticas de cEICH se clasifican como "crónicas clásicas" independientemente de cuando ocurran, aquellas consistentes sólo con ECIH aguda pero que ocurren en el día +100 o

después se definen como "agudas tardías" y la presentación concurrente de manifestaciones crónicas y agudas definen el subtipo "overlap" (superposición) de cEICH(4).

6.5.2 DIAGNÓSTICO

6.5.2.1 DIAGNÓSTICO DE aEICH

Los síntomas clínicos de aEICH se presentan alrededor del día +19 aunque pueden observarse casos de inicio más precoz o más tardío; son variables y dependen de los tejidos afectados, principalmente 3 órganos diana básicos: piel, hígado e intestino. Otros signos de aEICH incluyen: fiebre, pérdida de peso, pérdida de apetito, deterioro del estado general, compromiso de mucosas, conjuntiva, glándulas exocrinas y bronquios pueden verse afectados(5).

Inicialmente se enfatizó el rol de los linfocitos T maduros en el desarrollo de aEICH; sin embargo, recientes estudios señalan la importancia del rol de la microbiota y el epitelio intestinal en la patogénesis del EICH(45).

El diagnóstico de aEICH debe ocurrir en ausencia de manifestaciones de cEICH y debe idealmente ser soportado por hallazgos histológicos positivos, pero no es estrictamente necesario si no hay una etiología alternativa(4).

Generalmente el desarrollo de aEICH se resume en tres fases. La fase aferente o de reconocimiento antigénico, en la que se produce una exagerada respuesta inflamatoria, permitiendo la activación de células presentadoras de antígeno (APCs). La segunda fase llamada eferente, cuya característica principal es la proliferación, activación, diferenciación y migración de células T del donante activadas por la interacción con los APCs. Por última, la fase efectora, que constituye una compleja cascada de mediadores celulares y agentes inflamatorios que permiten la subsiguiente fase inflamatoria con diana en el tejido dañado(46).

El tracto gastrointestinal es especialmente susceptible a daño producido por TNFα, demostrando un amplio rol en la amplificación y propagación de la tormenta de citoquinas, característico de aEICH.

Alteraciones histológicas en aEICH cutánea

- Grado I: Se observan fenómenos de degeneración vacuolar basal en mucosa y piel, con mínima exocitosis linfocitaria, pudiendo existir cuerpos apoptóticos. Es fundamental la revisión de los anejos cutáneos sobre los folículos pilosos, para observar esta alteración en los queratinocitos basales de la vaina externa folicular.
- Grado II: Se observa vacuolización basal más intensa, exocitosis linfocitaria, apoptosis en los estratos bajos y medios epidérmicos, y adherencia linfocitaria
- Grado III: Se observa intensa vacuolización basal con fisura en el límite epidermo-dérmico, apoptosis y adherencia linfocitaria.
- Grado IV: Es observable una intensa necrosis de queratinocitos epidérmicos con amplios despegamientos epidérmico-dérmico(48).

6.5.2.2 DIAGNÓSTICO DE cEICH

La fisiopatología del cEICH es poco entendida; por tanto, es tratada con diferentes agentes inmunosupresores(47). No obstante, el consenso general refiere que el daño de órganos se da secundario a la toxicidad causada por células T aloreactivas del donante, desregulación de citoquinas y anticuerpos producidos por células B del donante.

El cEICH consiste en una fase inicial temprana seguida de una evolución gradual al síndrome ATRA, que puede involucrar diferentes órganos. Se ha postulado que cEICH ocurre debido al daño producido durante el acondicionamiento que conduce a una selección negativa defectuosa de células T, deficiencia de células T reguladoras, producción de autoanticuerpos por células B aberrantes y formación de lesiones fibróticas(49).

La piel es el órgano más frecuentemente involucrado en el cEICH, apareciendo en más del 75 % de pacientes con esta enfermedad. En la piel, la característica más resaltante es la despigmentación, pero también se puede presentar hipopigmentación, hiperpigmentación, queratosis o hipohidrosis. Los patrones histológicos más comunes en cEICH son clasificados en 2 subtipos, un estado temprano liquenoide y un estado tardío esclerótico(50).

Una de las mayores dificultades en el manejo del cEICH es el establecer un diagnóstico correcto y precoz. El diagnóstico de cEICH requiere de:

a) Características clínicas de la reacción y no exclusivamente el criterio cronológico (diagnóstico diferencial con al aEICH).
b) Presencia de al menos 1 signo clínico diagnóstico o al menos 1 manifestación clínica confirmada con biopsia o prueba relevante en el mismo u otro órgano.
c) La exclusión de otros diagnósticos posibles (infecciones, segundas neoplasias)
d) El diagnóstico diferencial con EICH agudo (aEICH), que se debe basar en las características clínicas de la reacción y no exclusivamente en criterios cronológicos(5)(8)(9).

Si se sospecha de cEICH, se recomienda confirmación a través de signos y síntomas de cEICH **(Anexo N° 4)**, además de determinar el grado(4).

Si bien se puede realizar una biopsia para confirmar cEICH, la biopsia no siempre es factible y no es mandatoria si el paciente tiene al menos 1 de los hallazgos diagnósticos (signos y síntomas) de cEICH(4)(6).

También se han reportado factores pronósticos al diagnóstico(8):

- Se han reportado distintos factores pronósticos con mayor valor predictivo de la respuesta al tratamiento y evolución del cEICH, entre los que se incluyen la trombocitopenia (plaquetas <100 x10^9/L), forma progresiva, edad elevada del paciente, bilirrubina elevada, afectación intestinal, incompatibilidad HLA y afectación cutánea extensa.

- Aunque se han desarrollado distintos modelos pronósticos con el fin de identificar pacientes de alto riesgo, sólo se han identificado y validado los criterios de respuesta del consenso NIH 2014 (criterios del médico y cambios detectados por el paciente) que predicen la supervivencia y la sobrevida libre de falla a tratamiento.
- Se han estudiado ampliamente marcadores serológicos e inmunocelulares para predecir tanto aEICH como cEICH, así como predecir la severidad de la enfermedad. Sin embargo, hasta ahora ninguno de los marcadores estudiados ha sido evaluado de manera prospectiva(49).

6.5.3 CLASIFICACIÓN

6.5.3.1 CLASIFICACIÓN DE aEICH

La clasificación de EICH agudo (aEICH) se basa en los criterios modificados del Consenso Seattle Gluksberg basados en una cohorte original de 60 pacientes evaluados con aEICH luego de un acondicionamiento mieloablativo. La clasificación modificada (aplicada en un mayor número de pacientes) incluye piel, tracto gastrointestinal inferior e hígado, cada uno con una escala de 0 (ausente) a 4 (severo) puntos **(Anexo N° 3)**, para crear una graduación de severidad global de: I (leve), II (moderado), III (severo) y IV (muy severo) **(Tabla 1):**

Tabla 1. Clasificación global de EICH según criterios modificados del Consenso Seattle Glucksberg

GRADO	ÓRGANOS AFECTADOS		
	Piel	**Hígado**	**Intestino**
I	Estadío 1 - 2	----	----
II	Estadío 3	Estadío 1 o	Estadío 1
III	----	Estadío 2 - 3 o	Estadío 2 – 4
IV	Estadío 4	Estadío 4	----

Fuente:
Jacobson DA. Bone Marrow Transplantation (2008) 41, 215–221
Prepiorka D, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant 1995; 15:825-828

6.5.3.2 CLASIFICACIÓN DE cEICH

Se cuenta con un score de cEICH por órgano **(Anexo N° 5)** que mide características clínicas, laboratoriales u otras que lo permiten dividir mediante un score de severidad global (leve, moderada o severa)(10)(11)(12)**(Tabla 2).**

Tabla 2. Clasificación de severidad de EICH crónica aplicable a todos los órganos afectados (NIH Global Severity)

SEVERIDAD GLOBAL DE cEICH		
cEICH leve	cEICH moderado	cEICH severo
○ 1 o 2 órganos comprometidos con no más de score 1 más. ○ En todos los órganos afectados, excepto pulmón.	○ 3 o más órganos comprometidos sin repercusión funcional significativa, con puntuación máxima de 1 en todos los órganos afectados ó ○ Al menos 1 órgano afectado con repercusión clínica funcional, pero no grave, con puntuación máxima de 2 ó ○ Score pulmón 1.	○ Al menos 1 órgano con un score de 3 ó ○ Score mayor de 2 pulmonar.
Notas clave: 1. En piel: mayor de 2 scores son usados para calcular severidad global. 2. En pulmón: FEV1 es usado en vez de score clínico para calcular severidad global. 3. Si se observa que toda la anormalidad en un órgano se explica de manera inequívoca por una causa no documentada de cEICH, ese órgano no se incluye para el cálculo de la gravedad global. 4. Si la anormalidad de un órgano es atribuida a causas multifactoriales (EICH + otras causas), el órgano puntuado puede ser usado para el cálculo de la severidad global independientemente de otras causas contribuyentes (no degradación del score de severidad de órgano).		

Fuente: Jagasia MH, 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.

6.5.4 PLAN DE TRABAJO

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
	EICH AGUDO (aEICH)	
1	Pruebas de función hepática (LFTs) - Considerar biopsia hepática si se tiene elevación de enzimas hepáticas y no evidencia de aEICH en otro lugar.	**2A, NCCN**
2	Test adicionales si está clínicamente indicado para diferenciar otras causas que no es EICH(6).	**2A, NCCN**
3	Biopsia dirigida al órgano, si está clínicamente indicado para confirmar aEICH: - Rash en piel: biopsia de lesiones en piel sospechosas. - Diarrea: biopsia del tracto gastrointestinal bajo. - Náuseas/vómitos: considerar biopsia del tracto gastrointestinal alto	**2A, NCCN**
4	Determinar el grado de aEICH: - Grado 0 (no aEICH) - Grado I (aEICH leve: estadío piel 1-2, <60 % BSA, solo rash no bulloso) - Grado II-IV (aEICH moderado a severo)	**2A, NCCN**

EICH CRÓNICO (cEICH)		
1	Confirmar cEICH (signos y síntomas de cEICH) **(Anexo N° 4)**	**2A, NCCN**
2	Determinar el grado de cEICH **(Anexo N° 5)**	**2A, NCCN**

6.5.5 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL EICH AGUDO

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con aEICH grado I (estadío piel 1-2, <60 % BSA, solo rash no bulloso) se recomienda(6): - Continuar o considerar reiniciar el agente inmunosupresor original y - Esteroides tópicos (dirigido a la piel) hasta resolución del rash u - Observación si se encuentra asintomático o si el rash es estable.	**2A, NCCN**
2	En pacientes con aEICH grado I, según los criterios de respuesta a corticoterapia **(Anexo N° 6)**, se recomienda si alcanza(6): - Respuesta (resolución de síntomas/rash): disminución (tapering) de terapia inmunosupresora si es clínicamente factible - No respuesta: continuar esteroides tópicos (dirigidos a la piel) - Progresión hacia aEICH grado II y/o sintomático (ejm: prurito): o Continuar o considerar reiniciar agente inmunosupresor original (o escalar dosis para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos si el EICH se desarrolló durante la disminución de terapia inmunosupresora) y o Corticoides sistémicos +/- esteroides tópicos: ➢ Sólo tracto gastrointestinal (GI) superior: 0.5–1 mg/kg/día Metilprednisolona (o dosis equivalente de Prednisona) +/- esteroides tópicos. ➢ Piel/tracto GI inferior/hepático: 1-2 mg/kg/día Metilprednisolona (o dosis equivalente de Prednisona) +/- esteroides tópicos (considerar 1 mg/kg para grado II).	**2A, NCCN**

3	En pacientes con aEICH grado II-IV, se recomienda(6): - Continuar o considerar reiniciar agente inmunosupresor original (o escalar dosis para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos si el EICH se desarrolló durante la disminución de terapia inmunosupresora) y - Corticoides sistémicos +/- esteroides tópicos: • Sólo tracto gastrointestinal (GI) superior: 0.5–1 mg/kg/día Metilprednisolona (o dosis equivalente de Prednisona) +/- esteroides tópicos. • Piel/tracto GI inferior/hepático: 1-2 mg/kg/día Metilprednisolona (o dosis equivalente de Prednisona) +/- esteroides tópicos (considerar 1 mg/kg para grado II).	**2A, NCCN**
4	En pacientes con aEICH grado II-IV, según los criterios de respuesta a corticoterapia **(Anexo N° 6)**, se recomienda si alcanza(6): - Respuesta: disminución de corticoides si es clínicamente factible. - No respuesta (enfermedad refractaria a corticoides): adición de agente sistémico a corticoides con disminución de corticoides si es clínicamente factible.	**2A, NCCN**
5	En pacientes con aEICH grado II-IV, los esteroides tópicos de mediana o alta potencia son recomendados (ejm: Triamcinolona, Clobetasol), excepto en la cara o áreas intertriginosas donde se puede usar hidrocortisona (de baja potencia)(6).	**2A, NCCN**
6	En pacientes con aEICH grado I, los antihistamínicos pueden ser usados para síntomas (ejm: prurito) si es necesario(6).	**2A, NCCN**

6.5.6 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL EICH CRÓNICO

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Se recomienda tratamiento con corticoides como primera línea en pacientes con cEICH(6)	**2A, NCCN**
2	Se recomienda corticoides sistémicos (0.5-1 mg/kg/día Metilprednisolona o dosis equivalente de Prednisona) +/- corticoides tópicos si está clínicamente indicado y/o corticoides inhalados (ejm: Budesonida, Fluticasona) +/- Azitromicina para compromiso pulmonar [ejm: FAM (Fluticasona, Azitromicina, Montelukast)](6).	**2A, NCCN**
3	La dosis inicial de corticoides puede variar dependiendo del compromiso de órganos, severidad del cEICH, comorbilidades y síndrome overlap(6)	**2A, NCCN**

4	En un paciente con cEICH que responde a corticoides (según los criterios de respuesta a corticoides, **Anexo N° 6**), se realiza disminución de corticoides **(Anexo N° 7)** (para mitigar los efectos de corticoides a largo plazo, así como riesgo de infección) si es clínicamente factible(6).	**2A, NCCN**

6.5.7 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA DEL EICH AGUDO

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN aEICH		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Los siguientes agentes son generalmente usados en conjunto con el agente inmunosupresor original(6): • Alemtuzumab(13) • Alfa-1 antitripsina (AAT)(14) • Globulina antitimocítica(15) • Basiliximab(16) • Inhibidores de calcineurina (ejm: Tacrolimus, Ciclosporina) • Etanercept(17) • Fotoaféresis extracorpórea (ECP)(18) • Infliximab(19) • Inhibidores mTOR (ejm: Sirolimus)(20)(21) • Micofenolato mofetil (MMF)(22) • Pentostatina(23)(24) • Ruxolitinib (RUX)(25)(26) • Tocilizumab(27)(28)(29)	**2A, NCCN**

6.5.8 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA DEL EICH CRONICO

Se tiene criterios de respuesta a tratamiento de primera línea con corticoides **(Anexo N° 6)** y criterios de respuesta de cEICH por órgano **(Anexo N° 8)**, en donde los pacientes que no alcanzan respuesta (enfermedad refractaria a corticoides), son tributarios a segunda línea de tratamiento.

En el tratamiento de segunda línea no hay un tratamiento estándar. Las GPC internacionales enfatizan la participación en ensayos clínicos. No existe una recomendación sobre un agente preferido sobre otro.

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN cEICH		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En un paciente con cEICH que no responde a primera línea de tratamiento (enfermedad refractaria a corticoides), se recomienda la adición de un agente sistémico a corticoides como segunda línea de	**2A, NCCN**

	tratamiento, con tapering de corticoides si es clínicamente factible(6).	
2	En el tratamiento de segunda línea, no hay un tratamiento estándar. No hay suficiente evidencia para recomendar un agente sistémico sobre otro(6)	**2A, NCCN**
3	Los agentes utilizados en segunda línea pueden ser usados en combinación con corticoides para cEICH refractario a corticoides(6).	**2A, NCCN**
4	La elección del agente sistémico debe ser basado según preferencias institucionales, experiencia clínica, perfil de toxicidad, tratamiento previo recibido, interacciones medicamentosas, accesibilidad y tolerabilidad del paciente(6).	**2A, NCCN**
5	Si bien los siguientes agentes sistémicos se pueden usar en cualquier sitio, algunos agentes se usan con más frecuencia en ciertos sitios según la data disponible(6): • Abatacept(30) • Alemtuzumab(13) • Inhibidores de calcineurina (ejm: Tacrolimus, Ciclosporina) • Etanercept(17) • Fotoaféresis extracorpórea (ECP)(18) • Hidroxicloroquina(31) • Ibrutinib(32) • Imatinib(33)(34) • Interleukina-2 (IL-2)(35) • Metrotexato a bajas dosis • Inhibidores mTOR (ejm: Sirolimus)(20)(21) • Micofenolato mofetil (MMF)(22) • Pentostatina(23)(24) • Rituximab(36) • Ruxolitinib (RUX)(25)(26)	**2A, NCCN**

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 TRATAMIENTO DE EICH AGUDO (aEICH)

El manejo inicial del aEICH usualmente consiste en añadir corticoides mientras se continúa profilaxis con Tacrolimus o Ciclosporina(30).

6.6.1.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE aEICH

El uso de los corticoides (Prednisona o Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día) es generalmente aceptado como el estándar de tratamiento. Añadir otras drogas inmunosupresoras a los corticoides no mejora los resultados de tratamiento y puede incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas(37)(38).

6.6.1.2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DE aEICH

Aproximadamente el 40 % de los pacientes con aEICH responden a corticoides, pero la mayoría de pacientes tiene manifestaciones persistentes o progresión del EICH. El aEICH resistente a corticoides es extremadamente difícil de manejar y está asociado con muerte en más del 70 % de los pacientes(33). No se cuenta con un consenso para determinar la mejor terapia para aEICH refractario a corticoides. Para pacientes que tienen falla de respuesta a corticoides, se han empleado numerosos agentes como: ATG, Micofenolato mofetil (MMF), inhibidores mTOR, Fotoaféresis extracorpórea (ECP), etc.(39)

A. INFLIXIMAB

Estudios han investigado el rol de bloquear la citoquina inflamatoria TNFα. Esta citoquina está envuelta en la fisiopatología del EICH que activan a las células presentadoras de antígeno (APCs), reclutando células efectoras y causando daño tisular directo. Infliximab es un anticuerpo monoclonal anti TNFα Ig1 que ha demostrado un beneficio en el tratamiento de EICH refractario a corticoides. Sin embargo, también se tiene reportes de incremento de riesgo de infecciones en pacientes tratados en Infliximab(19).

Un análisis retrospectivo de pacientes que fueron sometidos a AlloSCT y desarrollaron aEICH (n=298) y 134 de pacientes tuvieron aEICH refractario a corticoides; se trató a un grupo con Infliximab (n=83), la mayoría en combinación con agentes inmunosupresores y otro grupo (n=21) recibieron Infliximab añadido como agente único a Tacrolimus y corticoides para el tratamiento inicial de aEICH refractario a corticoides. La mayoría de pacientes (67 %) tuvieron aEICH grado II con compromiso del tracto gastrointestinal bajo, y el 19 % tuvo aEICH grado III-IV al momento de tratamiento con Infliximab. La tasa de respuesta objetiva fue 67 % (n=14) y la mayoría (n=13) de estos pacientes tuvieron respuesta completa (RC). 24 % (n=5) no respondieron, y 10 % (n=2) experimentaron progresión(19).

Con respecto a la toxicidad, no se reportaron reacciones infusionales o alérgicas a Infliximab. El 48 % (n=10) tuvieron 18 infecciones fúngicas, incluyendo Aspergillus (n=7) y especies de Cándida (n=11). El 81 % (n=17) tuvieron 45 infecciones bacterianas, incluyendo bacilos Gram positivos (80 %, n=32) y Gram negativos (n=8). Casi la mitad de las infecciones bacterianas fueron bacteriemias (40 %, n=18), el resto incluyó infecciones del tracto urinario (20 %, n=9), Clostridium difficile (n=4) o infecciones por Enterococo (n=2) en las heces. En el 67 % (n=24) se reportó infecciones virales, la mayoría de ellas secundaria a Citomegalovirus (CMV) (67 %, n=16) y virus respiratorios (21 %, n=5), incluyendo virus sincitial respiratorio, influenza o parainfluenza(19).

Esta droga ha sido usada exitosamente en otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias, tales como enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis y espondiloartropatías(19).

B. TOCILIZUMAB

La Interleukina 6 (IL-6) es producida por una variedad de tipos celulares y se ha reportado su elevación en pacientes con EICH, incluso se ha observado que mayores niveles de IL-6 está asociado con mayor severidad de EICH(34). Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-6 que ha demostrado evidencia de actividad en pacientes con EICH refractario. La racional de administrar Tocilizumab es el bloqueo de la señal de IL-6 que se traduce en una disminución de la severidad del EICH(27)(28).

Un estudio retrospectivo de pacientes (n=9) con aEICH grado III-IV que recibieron Tocilizumab 8 mg/kg intravenoso cada 3-4 semanas, y se evaluó el grado de aEICH y la respuesta según los criterios de respuesta. 2 pacientes tuvieron respuesta completa (RC) y 2 tuvieron respuesta parcial (RP). Se obtuvo una tasa de respuesta objetiva (RC + RP) de 44 %; sin embargo, esta respuesta no fue duradera(28).

Con respecto a la toxicidad, no se reportaron eventos alérgicos o reacciones infusionales. 2 pacientes desarrollaron elevación de transaminasas grado 2. De un total de 31 infusiones, 8 estaban asociadas con transaminasas elevadas que fueron grado I o II en severidad. El fármaco fue discontinuado en 1 paciente por empeoramiento de hiperbilirrubinemia preexistente. No se reportó otros pacientes que requirieron discontinuación de Tocilizumab(28).

Se reportaron 5 pacientes que desarrollaron infecciones durante el tratamiento con un total de 13 infecciones documentadas. El 69 % (n=9) de estos episodios de infección fueron de origen bacteriano (excepto 1 atribuido a colitis por Clostridium difficile). 2 pacientes desarrollaron infecciones fúngicas invasoras (Fusarium sp y Candida sp). Otros 2 pacientes tuvieron infecciones virales (1 con colitis por CMV que ocurrió temporalmente con EICH grado IV intestinal, y otro con cistitis hemorrágica por viruria por BK virus). Ningún paciente desarrolló viremia por CMV luego de inicio de Tocilizumab(28).

Otro estudio con Tocilizumab reportó una tasa de respuesta objetiva de 67 % en pacientes con aEICH (n=4), demostrando la eficacia de este fármaco en pacientes con EICH refractario a corticoides. Además, se demostró eficacia en el tratamiento de esclerosis dérmica por EICH(29).

6.6.2 TRATAMIENTO DE EICH CRÓNICO (cEICH)

6.6.2.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE cEICH

Los corticoides son considerados la primera línea de tratamiento por más de 3 décadas. Típicamente empieza con Prednisona 0.5-1 mg/kg/día, seguido por un tapering (de 0.20-0.25 mg/kg/día) hasta alcanzar un régimen alternado +/- Ciclosporina o Tacrolimus. Los corticoides tienen una mediana de duración de tratamiento de 2 años para los pacientes respondedores. El uso prolongado de corticoides causa toxicidad significativa, incluyendo pérdida de peso, disminución densidad ósea, miopatía, diabetes, hipertensión, cataratas y un incremento de riesgo de infecciones(40).

6.6.2.2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DE cEICH

Los corticoides, siendo el tratamiento de primera línea, generalmente se administran durante una mediana de 2 a 3 años, conllevando a una sustancial morbilidad. Una estrategia de tratamiento fue disminuir la dosis de corticoide y asociarlos en combinación con otros inmunosupresores (como Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus). Los pacientes con persistencia de cEICH luego de terapia de primera línea tiene un riesgo de 2.5 veces mayor de mortalidad no asociada a recaída(40).

Aproximadamente el 50-60 % de pacientes con cEICH requiere tratamiento de segunda línea dentro de los 2 primeros años de tratamiento sistémico inicial. Se han propuesto indicaciones generales de tratamiento de segunda línea que incluyen(41) **(Tabla 3)**:

Tabla 3. Indicaciones generales de tratamiento de segunda línea

Indicaciones generales de tratamiento de segunda línea
1. Empeoramiento de EICH crónico en un órgano previo afectado. 2. No mejoría luego de 1 mes de tratamiento estándar. 3. Imposibilidad de reducir prednisona a menos de 1 mg/kg día dentro de los primeros 2 meses. 4. Incremento de toxicidad relacionada a tratamiento.

Fuente: Flowers ME, et al. Treatment change as a predictor of outcome among patients with classic chronic graft-versus host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(12):1380-1384.

En los pacientes que no alcanzan respuesta a primera línea de tratamiento (cEICH refractario a corticoides), los siguientes agentes sistémicos pueden ser usados: Inhibidores de calcineurina (Tacrolimus, Ciclosporina), Fotoaféresis extracorpórea, Ibrutinib, Imatinib, bajas dosis de Metotrexate, Micofenolato, Rituximab, Ruxolitinib, etc.(40)(41).

No se tiene un consenso entre los medicamentos aprobados por FDA para secuenciamiento de segunda línea de tratamiento en cEICH o mayores. Esto sigue siendo una necesidad médica insatisfecha en el área de trasplante de médula ósea.

A. FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA (ECP)

La Fotoaféresis extracorpórea (ECP, siglas en inglés) se define como una terapia basada en leucoaféresis, donde se modula las células inmunes como los linfocitos T alloreactivos y células dendríticas, y consta de 3 pasos principales: leucoaféresis, fotoactivación (usando 8-metoxipsoraleno, 8-MOP) y rayos ultravioleta A (UVA) y reinfusión de la capa leucocitaria(18)(42).
La ECP mejora la funcionalidad del órgano afectado en pacientes con EICH refractario a corticoides. Se realizó una revisión sistemática que evaluó la eficacia de ECP para el tratamiento de aEICH y cEICH refractario a corticoides (n=325), con el análisis de 9 estudios, incluyendo 1 ensayo clínico controlado. La tasa de respuesta objetivo (TRO) fue 0.69 (IC 95 %, 0.34-0.95) y 0.64 (IC 95 %, 0.47-0.79) para aEICH y cEICH, respectivamente(18)(42).

Evaluando la respuesta por órgano, ECP tuvo mayor respuesta a nivel cutáneo con 0.84 (IC 95 %, 0.75-0.92) seguido de gastrointestinal 0.65 (IC 95 %, 0.52-0.78). Ratios de respuesta similares fueron observados en cEICH incluyendo en piel y tracto gastrointestinal. El ORR en cEICH con compromiso pulmonar fue sólo 0.15 (IC 95 %, 0-0.5). En cEICH, eventos grado 3-4 fueron reportados en 0.38 (IC 95 %, 0.06-0.78). La mortalidad por ECP fue extremadamente baja. Los ratios de discontinuación por inmunosupresión fueron 0.55 (IC 95 %, 0.40-0.70) y 0.23 (IC 95 %, 0.07-0.44) para aEICH y cEICH, respectivamente. En conclusión, ECP demostró resultados promisorios en el tratamiento de aEICH y cEICH luego de falla a corticoides(42).

Otra revisión (Zhang, 2015) de 7 estudios prospectivos en pacientes con EICH refractario a corticoides (n=221), mostró una tasa de respuesta objetivo de 70 %. A nivel dérmico, hepático e intestinal fue de 86 %, 60 % y 68 %, respectivamente(43). ECP está recomendado según la Guía para cEICH de la Sociedad Británica de Trasplante de la Médula Ósea (Recomendación I, B - moderada calidad de evidencia) en pacientes adultos y pediátricos con EICH en piel, boca (oral) y hepático, así como por el Consenso Alemán/Austriaco/Suizo (Recomendación I, C)(44)

El esquema propuesto de ECP, se ha realizado tomando en cuenta una revisión de una guía del 2017 (Saeed Mohammadi, et al) y la guía de ECP de European Dermatology Forum, considerando las condiciones clínicas y de enfermedad del paciente(42) **(Tabla 4):**

Tabla 4. Esquemas de tratamiento de ECP

Esquemas de tratamiento de Fotoaféresis extracorpórea (ECP)
a) 1 ciclo comprende 2 procedimientos semanales (por ejemplo, 2 días consecutivos) cada 2 semanas hasta el tercer mes. Luego ECP puede ser realizado mensual hasta por 3 meses. b) En cEICH, se puede 1 ciclo semanal por 4 semanas, luego debe recibir 1 ciclo cada 2 semanas por 4 semanas, luego 1 ciclo mensual por meses o años.

Fuente: Mohammadi S, et al. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. Transfusion and Apheresis Science, 56(3), 376-384.

El monitoreo debe realizarse desde la evaluación basal hasta la evaluación de respuesta al tratamiento a los 3 meses (luego de 6-8 ciclos de ECP) y luego cada 3 meses(42).

B. IBRUTINIB

Ibrutinib ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de segunda línea para cEICH. Es un inhibidor de Bruton's tirosinkinasa (BTK) que regula la sobrevida del linfocito B. Además, inhibe la Interleukina 2-inducible de kinasa de células T (ITK), que participa en la activación selectiva de células T. En modelos preclínicos, Ibrutinib redujo la severidad de cEICH, también retrasó la progresión y mejoró las manifestaciones clínicas de cEICH(32).

En un estudio abierto, multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de Ibrutinib en pacientes con inadecuada respuesta a terapia con corticoides (n=42), se demostró una alta tasa de respuesta objetivo (TRO 67 %) en pacientes con cEICH que habían fallado a 1 o más líneas de terapia sistémica. Se administró Ibrutinib 420 mg/día hasta progresión de cEICH. El objetivo primario fue respuesta a cEICH basado en los criterios NIH. Luego de una mediana de seguimiento de 13.9 meses, la mejor respuesta fue 67 %, y el 71 % de los respondedores mostró una respuesta por más de 20 semanas. La mayoría de pacientes tuvo una respuesta multiorgánica. La dosis de corticoides media en los pacientes respondedores se redujo desde 0.29 mg/kg/día a la línea de base a 0.12 mg/kg/día en la semana. Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, diarrea, calambres musculares, náuseas y hematomas(32).

Los resultados de este estudio permitieron la aprobación por FDA para el tratamiento de pacientes adultos con cEICH luego de falla a ≥1 líneas de terapia sistémica(32).

C. RUXOLITINIB

Ruxolitinib (RUX) es un inhibidor de JAK (Janus-associated kinase) 1 y JAK 2 aprobado por la FDA en el 2014 para el tratamiento de la mielofibrosis. Se observó además que Ruxolitinib reduce el EICH en modelos clínicos y preclínicos. Se ha estudiado su utilidad como tratamiento de segunda línea o mayor en pacientes con EICH moderado/severo. Es un medicamento bien tolerado, reportándose una resolución completa/parcial de cEICH oral (92/7 %), cutáneo (82/0 %), hepático (71/28 %), gastrointestinal (75/17 %), musculoesquelético (33/67 %), pulmonar (0/80 %), esclerodermia (0/75 %), vaginal (0/75 %) y ocular (0/100 %). En un grupo de pacientes (n=19), el 88.8 % (18/19) alcanzaron respuesta parcial y el 11.2 % (1/19%) alcanzó respuesta completa según NIH Consensus Criteria. Las respuestas ocurrieron rápidamente y permitieron la discontinuación (68 %) o reducción de corticoides a dosis fisiológicas (21 %)(25).

RUX fue administrado como segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta línea de tratamiento con una dosis inicial de 5 mg BID. La mediana de duración de terapia con RUX fue 18 meses (rango 2.5-27). El punto más importante fue la reducción a dosis fisiológica/discontinuación de Prednisona en aprox. el 90 % de pacientes(25).

Otro análisis retrospectivo de pacientes tratados con RUX (n=46) y evaluó su impacto a 6 y 12 meses, basado en el score de severidad de NIH, respuesta específica por órgano y dosis de Prednisona. Otro objetivo medido fue la sobrevida libre de falla a tratamiento ("Treatment failure-free survival" - FFS), definida desde el tiempo de inicio de RUX hasta el desarrollo de alguno de los siguientes eventos: inicio de nueva terapia para EICH, recaída de enfermedad, muerte o discontinuación de RUX por algún otro motivo que no sea respuesta completa de síntomas de cEICH. También se midió datos de infecciones durante el periodo en que los pacientes permanecieron con RUX, así como valores hematológicos(26).

Como resultados, a los 6 meses de RUX, se observó una respuesta completa (RC) de 10 % (n=5), respuesta parcial (RP) de 37 % (n=17) y enfermedad estable (EE) en 15 % (n=7) en el score global de severidad. A los 12 meses de terapia con RUX; se tuvo RC de 13 % (n=6), RP de 30 % (n=14), y EE en 15 % (n=5). Además, se observó una respuesta en órgano en 25 % (n=10) en casos con compromiso de piel, 60% (n=15) en casos con compromiso de boca, 26 % (n=23) en casos de compromiso ocular, 10 % (n=1) en casos de compromiso pulmonar, y 41 % (n=23) de casos con compromiso de fascia/articulaciones(26).

Con respecto a FFS, la falla a tratamiento fue observada en 45.7 % (n=21) de pacientes, definida como la incidencia de recaída de enfermedad (2.2 %, n=1), muerte (17.4 %, n=8), inicio de nuevo agente para cEICH (10.9 %, n=5), o discontinuación de RUX por intolerancia (incluyendo prurito e infecciones recurrentes). La probabilidad a 1 año de FFS fue 54.2 % (IC 95 %, 0.388-0.673). Los pacientes que no experimentaron falla a tratamiento, tuvieron un descenso de dosis de Prednisona a 1 año que fue estadísticamente significativo, comparado con la dosis basal. Sobre infecciones, a los 12 meses el 52 % (n=24) desarrollaron 42 diferentes tipos de complicaciones infecciosas: viremia por Citomegalovirus (n=4), infección fúngica invasora (n=4), bacteriemia (n=13, de los cuales 2 tuvieron shock séptico), neumonía por Pneumocystis jirovecci (n=2), 13/15 pacientes tuvieron infección del tracto respiratorio superior(26).

Sobre la toxicidad hematológica, las citopenias severas fueron poco frecuentes (a los 6 meses, sólo 1 paciente tuvo trombocitopenia grado 1 y otro tuvo trombocitopenia grado 2)(26).

En conclusión, el potencial beneficio de RUX en cEICH refractario se demostró con una tasa de respuesta objetivo de 47.8 % a los 6 meses, que se redujo a 43.4 % a los 12 meses de seguimiento, siendo una opción promisoria para pacientes con cEICH(26).

En el caso de la población pediátrica, se ha observado una patogenia similar entre aEICH refractario a corticoides entre adultos y niños. RUX fue aprobado por FDA (24 mayo 2019) para el tratamiento de aEICH refractario a corticoides en pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años, basado en el estudio REACH-1 (NCT02953678), fase 2, abierto, multicéntrico en pacientes con aEICH grado 2-4 (n=49), basado en la administración de RUX en combinación con corticoides (Prednisona o Metilprednisolona), con la finalidad de determinar la eficacia en pacientes con aEICH grado II-IV. El objetivo primario es la tasa de respuesta objetivo (ORR) al día +28, definido como el porcentaje de participantes que alcanzan una respuesta completa, respuesta parcial muy buena, o respuesta parcial. Se administró a dosis de 5 mg BID (hasta 10 mg BID). Como resultados, para el día +28, se obtuvo una ORR de 100 % para grado II, 40.7 % para grado III, y 44.4 % para grado IV, con una mediana de duración de respuesta de 16 días (IC 95 %, 9-83 días). Fue el primer tratamiento aprobado para el tratamiento de aEICH refractario a corticoides(51).

VII. RESPONSABILIDADES

7.1 La Dirección de Medicina, será responsable de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.2 El Departamento de Oncología Médica, Oncología Pediátrica y Dpto. Patología serán responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico.

7.3 Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Indicadores para evaluar la implementación del Documento Técnico

ANEXO N° 3: Estadíos y grados de aEICH (Criterios de Glucksberg modificado)

ANEXO N° 4: Signos y síntomas de cEICH

ANEXO N° 5: Score de severidad por órgano de cEICH

ANEXO N° 6: Criterios de respuesta a corticoides para EICH

ANEXO N° 7: Disminución (tapering) de corticoides y ciclosporina

ANEXO N° 8: Criterios de respuesta por órgano de cEICH

ANEXO N° 9: Regímenes de tratamiento de EICH

ANEXO N° 1
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Pre-Transplant Recipient Evaluation and Management of Graft-Versus-Host Disease. Version 1.2020.	Según nivel de evidencia y consenso con ≥85 % de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	2019	Octubre - 2019

OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.

ANEXO N° 2

INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO

INDICADOR A	
Nombre del indicador	Clasificación de EICH agudo (aEICH) según los criterios de Glucksberg modificado
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo (%)	Numerador: Pacientes con diagnóstico de aEICH con estadío y grado según los criterios de Glucksberg modificado Denominador: Pacientes con diagnóstico de aEICH x100
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica
Criterios de implementación	Obtener un porcentaje del indicador >50 %

INDICADOR B	
Nombre del indicador	Evaluación de la respuesta a corticoides como tratamiento de primera línea en EICH agudo (aEICH) grado II a IV
Tipo de indicador	Resultado
Cálculo	Numerador: Pacientes con diagnóstico de EICH agudo II a IV con criterios de respuesta a corticoides. Denominador: Pacientes con diagnóstico de EICH agudo II a IV x 100
Fuentes de datos	Historia electrónica
Criterios de implementación	Obtener un porcentaje del indicador >30 %
Justificación	Los corticoides sistémicos son la primera línea de tratamiento en pacientes con EICH agudo grado II a IV. Martin et al. analizaron retrospectivamente los resultados en 740 pacientes con EICH agudo grado II – IV. El tratamiento primario recibido fue corticoides en 531 pacientes, logrando una tasa de respuesta completa o parcial del 44 %.
Fuente	Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. Blood. 1990;76(8):1464–1472

ANEXO 3.
ESTADÍOS Y GRADOS DE aEICH (CRITERIOS DE GLUCKSBERG MODIFICADO)

ESTADÍOS Y GRADOS DE aEICH (CRITERIOS DE GLUCKSBERG MODIFICADO)			
	Extensión de órgano comprometido		
Estadío	**Piel**	**Hígado**	**Intestino**
1	Rash en <25 % de piel[a]	Bilirrubina 2-3 mg/dl[b]	Diarrea >500 ml/día[c] o náuseas persistentes[d]
2	Rash en 25-50 % de piel	Bilirrubina 3-6 mg/dl	Diarrea >1000 ml/día
3	Rash en >50 % de piel	Bilirrubina 6-15 mg/dl	Diarrea >1500 ml/día
4	Eritrodermia generalizada con formación bullosa	Bilirrubina >15 mg/dl	Dolor abdominal severo con o sin íleo
Grado[e]			
I	Estadío 1-2	Ninguno	Ninguno
II	Estadío 3	Estadío 1	Estadío 1
III	-	Estadio 2-3	Estadío 2-4
IV	Estadío 4[f]	Estadío 4	-

Notas:
[a] Usar la "regla de los 9" o tabla de graduación para determinar la extensión del rash.
[b] Rango dado como bilirrubina total. Reducir un estadío si se ha documentado una causa adicional de hiperbilirrubinemia
[c] Este volumen de diarrea se aplica a pacientes adultos. En pacientes pediátricos, el volumen de diarrea debe ser basado en el área de superficie corporal (BSA). Los criterios de estadío de diarrea para pacientes pediátricos no fueron discutidos en el consenso. Disminuir un estadío si una causa adicional de diarrea ha sido documentada.
[d] Náuseas persistentes con evidencia histológica de EICH en el estómago o duodeno
[e] Criterios de clasificación dados como grado mínimo de afectación de los órganos necesarios para conferir ese grado
[f] El grado IV también puede incluir una menor afectación de los órganos, pero con una disminución extrema en el status performance

Fuente: Prepiorka D, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant 1995; 15:825-828

ANEXO 4.
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE cEICH

Órgano	Diagnóstico (suficiente para establecer el diagnóstico de cEICH)	Distintivo[a] (se presenta en cEICH, pero son insuficientes para establecer diagnóstico)	Otras características para entidades no clasificables[b]	Comunes (vistas en aEICH y cEICH)[c]
Piel	• Poiquilodermia • Características de liquen plano-like • Características escleróticas • Características de morphea-like • Características de liquen escleroso-like	• Depigmentación • Lesiones pápuloescamosas	• Deterioro del sudor • Ictiosis • Keratosis pilaris • Hipopigmentación • Hiperpigmentación	• Eritema • Rash maculopapular • Prurito
Uñas		• Distrofia • Crestas longitudinales, divisiones o características frágiles • Onicolisis • Pterigion unguis • Pérdida de uñas (usualmente simétricos, afectan la mayoría de uñas)		

Cuero cabelludo y vello corporal		• Nueva aparición de alopecia cicatricial o no cicatricial en el cuero cabelludo (después de la recuperación de la quimioradioterapia) • Pérdida de vello corporal • Escaldadura	• Adelgazamiento del cabello del cuero cabelludo, generalmente irregular, grueso u opaco (no se explica por causas endocrinas u otras). • Canas prematuras	
Boca	• Cambios liquen plano-like	• Xerostomía • Mucoceles • Atrofia de mucosas • Úlceras • Pseudomembranas		• Gingivitis • Mucositis • Eritema • Dolor
Ojos		• Aparición nueva de ojos secos, arenosos o dolorosos • Conjuntivitis cicatricial • Keratoconjuntivitis sicca • Áreas confluentes de queratopatía punteada	• Fotofobia • Hiperpigmentación periorbitaria • Blefaritis (eritema de los párpados con edema)	
Genitales	• Características de liquen plano-like • Características de liquen escleroso-like • Cicatrices vaginales o	• Erosiones • Fisuras • Úlceras		

	aglutinación del clítoris/labio (mujeres) • Cicatrices en meato o estenosis/fimosis uretral (varones)			
Tracto gastrointestinal (GI)	• Red esofágica • Estenosis o estenosis en el tercio superior a medio del esófago		• Insuficiencia pancreática exocrina	• Anorexia • Náuseas • Vómitos • Diarrea • Pérdida de peso • Fracaso a prosperar (niños e infantes)
Hígado				• Bilirrubinas totales, fosfatasa alcalina >2 x límite normal superior • TGP (ALT) >2 x límite normal superior
Pulmones	• Bronquiolitis obliterans diagnosticado con biopsia pulmonar • Bronquiolitis obliterans syndrome (BOS)[d]	• Atrapamiento de aire con bronquiectasias en tomografía de tórax	• Neumonía criptogénica organizada (COP)[e] • Enfermedad pulmonar restrictiva[e]	
Músculos, fascia, articulaciones	• Fascitis • Rigidez articular o contracturas	• Miositis o poliomiositis	• Edema • Calambres musculares • Artralgia o artritis	

	secundarias a fascitis o esclerosis			
Hematopoyético e Inmune			• Trombocitopenia • Eosinofilia • Linfopenia • Hipo o hipergammaglobulinemia • Autoanticuerpos (AHAI, PTI) • Fenómeno de Raynaud	
Otros			• Efusiones pleurales o pericárdicas • Ascitis • Neuropatía periférica • Síndrome nefrótico • Miastenia gravis • Anormalidades en la conducción cardiaca o cardiomiopatía	

Notas:
[a] En todos los casos, infección, efecto de droga, cáncer, u otras causas deben ser excluidas.
[b] Puede ser reconocido como parte de las manifestaciones de cEICH si el diagnóstico es confirmado.
[c] Se refiere a características compartidas tanto por aEICH y cEICH.
[d] BOS puede ser diagnosticado por cEICH sólo si signos o síntomas distintivos de cEICH están presentes en otro órgano. El diagnóstico de BOS requiere los siguientes criterios:
1. Ratio FEV1/VC < 0.7 o el quinto percentil previsto.
2. FEV1 <75 % del previsto con ≥10 % disminución dentro de los 2 años. FEV1 no debe ser corregido a >75 % de lo previsto luego de inhalación con

albuterol, y la disminución absoluta para los valores corregidos deben permanecer a ≥10 % más de 2 años.

3. Ausencia de infección en el tracto respiratorio, documentado con investigación directa por síntomas clínicos, radiografía de tórax, tomografías o cultivos microbiológicos (aspiración sinusal, screening viral del tracto respiratorio superior, cultivo de esputo, lavado broncoalveolar.
4. Una de las 2 características de BOS: evidencia de atrapamiento de airee por tomografía espiratoria o pequeño engrosamiento de las vías respiratorias o bronquiectasias por tomografía de tórax de alta resolución; o evidencia de atrapamiento de aire por PFTs: volumen residual >120 % de volumen residual previsto/capacidad total pulmonar fuera del 90 % de intervalo de confianza.

Si un paciente ya tiene el diagnóstico de cEICH en virtud del compromiso de órganos en otros lugares; entonces sólo los primeros 3 criterios anteriores son necesarios para documentar afectación pulmonar crónica por EICH.

[e] Enfermedades pulmonar bajo investigación o no clasificadas.

AHAI: anemia hemolítica autoinmune, FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada, PTI: púrpura trombocitopénica inmune, TGP: alanina aminotransferasa (ALT), VC: capacidad vital forzada, PFTs: pruebas de función pulmonar (pulmonary function tests).

Fuente: Jagasia MH, 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.

ANEXO N° 5.
SCORE DE SEVERIDAD POR ÓRGANO DE cEICH

SCORE POR ÓRGANO DE cEICH				
	Score 0	**Score 1**	**Score 2**	**Score 3**
Status performance				
Performance score (marcar uno): ____ KPS ECOG LPS	Asintomático y completamente active (ECOG 0, KPS o LPS 100 %)	Sintomático, activo ambulatorio, restricción sólo en actividad física extenuante (ECOG 1, KPS o LPS 80-90 %)	Sintomático, ambulatorio, capacidad de autocuidado, >50 % tiempo caminando fuera de cama (ECOG 2, KPS o LPS 60-70 %)	Sintomático, limitado para el autocuidado, >50 % de tiempo en cama (ECOG 3-4, KPS o LPS <60 %)
Piel				
Score % BSA: ____ Características de EICH para ser consideradas (marcar todas si aplica): o Rash maculopapular/eritema o Características liquen-plano-like o Características escleróticas o Lesiones pápuloescamosas o ictiosis o Keratosis pilaris-like	No compromiso de BSA	1-18 % BSA	19-50 % BSA	>50 % BSA
Características de la piel Score: ____	No cambios escleróticos		Cambios superficiales escleróticos (capaz de pellizcar)	Marcar todas si aplica: o Características escleróticas profundas o Piel "rígida" (no capaz de pellizcar)

				○ Deterioro de la movilidad ○ Ulceración
Otras características de EICH en piel, no puntuados por BSA (marcar todas si aplica): ○ Hiperpigmentación ○ Hipopigmentación ○ Poiquilodermia ○ Prurito severo o generalizado ○ Compromiso de cabello ○ Compromiso de uñas ○ Anormalidad presente pero explicada por una causa documentada de no EICH: (especificar):				
Boca				
Características presentes de liquen plano-like: ○ Sí ○ No	No síntomas	Síntomas leves con signos de enfermedad que no limitan la ingesta oral significativamente	Síntomas moderados con signos de enfermedad con limitación parcial de la ingesta oral.	Síntomas severos con signos de enfermedad o examinación con limitación mayor de ingesta oral
○ Anormalidad presente pero explicada por una causa documentada de no EICH: (especificar):				
Ojos				
Keratoconjuntivitis sicca (KCS) confirmado con un oftalmólogo: ○ Sí ○ No ○ No examinado	No síntomas	Síntomas leves de ojo seco, pero no afectan ADL (requerimiento de gotas oftálmicas lubricantes ≤3 por día)	Síntomas moderados de ojo seco que afectan parcialmente ADL (requerimiento de gotas oftálmicas lubricantes >3 por día o tapones puntuales), sin nuevo deterioro visual debido a KCS	Síntomas severos de ojo seco que afectan severamente ADL (gafas especiales para aliviar el dolor), o incapacidad de trabajar por síntomas oculares o pérdida de visión debido a KCS
○ Anormalidad presente pero explicada por una causa documentada de no EICH: (especificar):				

Tracto gastrointestinal (GI):				
Marcar todas si aplica: o Red esofágica/estructura proximal o anillo o Disfagia o Anorexia o Náuseas o Vómitos o Diarreas o Pérdida de peso ≥5 %[a] o Falla a prosperar	No síntomas	Síntomas sin pérdida de peso significativa (<5 %)[a]	Síntomas asociados leve o moderada pérdida de peso[a] (5-15 %) o diarrea moderada sin interferencia significativa con la vida diaria	Síntomas asociados con pérdida de peso significativa[a] >15 %, requiere suplemento nutricional para mayor aporte calórico o dilatación esofágica o diarrea severa con interferencia significativa con la vida diaria
o Anormalidad presente pero explicada por una causa documentada de no EICH: (especificar):				
Hígado				
	Bilirrubina total normal y TGO (ALT) o FA <3 x ULN	Bilirrubina total normal y TGO (ALT) ≥3 a 5 x ULN o FA ≥ 3 x ULN	Bilirrubina total elevada pero ≤3 mg/dL o TGO >5 x ULN	Bilirrubina total elevada >3 mg/dL
o Anormalidad presente pero explicada por una causa documentada de no EICH: (especificar):				
Pulmones				
Score de síntomas: ____	No síntomas	Síntomas leves (dificultad para respirar después de subir un tramo de escaleras)	Síntomas moderados (dificultad para respirar después de caminar en terreno plano)	Síntomas severos (dificultad para respirar al reposo, requiere oxígeno)
Score pulmonar: ____% FEV1 Test de función pulmonar No realizados	FEV1 ≥ 80 %	FEV1 60-79 %	FEV1 40-59 %	FEV1 ≤39 %
o Anormalidad presente pero explicada por una causa documentada de no EICH: (especificar):				
Fascia y articulaciones				
P-ROM[b] score: Hombro (1-7): ____	No síntomas	Opresión leve de brazos y piernas, descenso normal	Opresión de brazos o piernas o contractura	Contracturas con descenso significativo de

Codo (1-7): ____ Muñeca/dedo (1-7): ____ Tobillo (1-4): ____		o leve de los rangos de movimiento (ROM) y no afecta ADL	articular, eritema debido a fascitis, descenso moderado de ROM y limitación leve a moderada de ADL	ROM y limitación significativa de ADL (incapacidad de atar zapatos, atar los botones de camisa, vestirse, etc.)
o Anormalidad presente pero explicada por una causa documentada de no EICH: (especificar):				
Tracto genitourinario				
o No examinado Sexualmente activo: o Sí o No	No signos	Signos leves[c] y mujeres con o sin disconfort al examen	Signos moderados[c] y pueden tener síntomas con disconfort al examen	Síntomas severos[c] con o sin síntomas
o Anormalidad presente pero explicada por una causa documentada de no EICH: (especificar):				

Otros indicadores, características clínicas o complicaciones relacionada a cEICH (marcar todas las que aplican y asignar un score de severidad (0-3) basado en el impacto funcional. Ninguno – 0, leve – 1, moderado – 2, severo – 3

- o Ascitis (serositis) _____
- o Efusión pericárdica _____
- o Efusión pleural _____
- o Síndrome nefrótico _____
- o Miastenia gravis _____
- o Neuropatía periférica _____
- o Polimiositis _____
- o Pérdida de peso >5 % sin síntomas GI _____
- o Eosinofilia >500/ul _____
- o Plaquetas <100'000/ul _____

Otros (especificar): _____

Severidad global de EICH

Opinión del evaluador: o No EICH o Leve o Moderado o Severo

[a] Dentro de los 3 meses

[b] Rango de movimiento fotográfico (P-ROM)

[c] Para ser completado por médicos especializados o capacitados
ADL: actividades de la vida diaria, BSA: área de superficie corporal; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FA: fosfatasa alcalina, KCS: Keratoconjuntivitis sicca; KPS: Karnofsky Performance Status; P-ROM: rango de movimiento fotográfico; ROM: rangos de movimiento; ULN: límite normal superior

Fuente: Jagasia MH, 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.

ANEXO 6.
CRITERIOS DE RESPUESTA A CORTICOIDES PARA aEICH y cEICH

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDO (aEICH)	
TÉRMINO	**DEFINICIÓN**
Respuesta a corticoides	Resolución completa de EICH o mejoría en al menos 1 órgano sin ninguna progresión en cualquier otro órgano
Enfermedad refractaria (o resistente) a corticoides	• Progresión de aEICH dentro de los 3-5 días de terapia con ≥2 mg/kg/día de Prednisona **o** • Falta de mejora dentro de los 5-7 días de inicio de tratamiento **o** • Respuesta incompleta después de más de 28 días de tratamiento inmunosupresor, incluidos corticoides.
Intolerancia a corticoides	Toxicidad inaceptable debido al uso de corticoides.
Dependencia de corticoides	Incapacidad para disminuir Prednisona por debajo de 2 mg/kg/día o una recurrencia de la actividad de EICH durante el tapering de corticoides.

Fuente: Schoemans HM, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. Bone Marrow Transplant 2018; 53:1401-1415.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICO (cEICH)	
TÉRMINO	**DEFINICIÓN**
Respuesta a corticoides	Resolución completa de EICH o mejoría en al menos 1 órgano sin ninguna progresión en cualquier otro órgano
Enfermedad refractaria (o resistente) a corticoides	• Progresión de cEICH cuando se encuentra en tratamiento con Prednisona ≥ 1 mg/kg/día por 1-2 semanas **o** • EICH estable con Prednisona ≥0.5 mg/kg/día (o 1 mg/kg cada 2 días) de Prednisona por 1-2 meses. • Ausencia de respuesta o mínima respuesta a 1 mg/kg de Prednisolona por al menos 4 semanas**
Intolerancia a corticoides	Toxicidad inaceptable debido al uso de corticoides.
Dependencia de corticoides	Incapacidad para reducir Prednisona por debajo de 0.25 mg/kg/día en al menos 2 intentos exitosos separados por al menos 8 semanas (**o Prednisolona a <10 mg o el equivalente de corticoides diario sin flare de EICH).

Fuente: Schoemans HM, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. Bone Marrow Transplant 2018; 53:1401-1415.
** Mohammadi S, et al. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. Transfusion and Apheresis Science, 56(3), 376-384.

ANEXO 7.
DISMINUCIÓN (TAPERING) DE CORTICOIDES

Existen diversas maneras de disminuir la dosis de corticoides, entre ellas se muestran:

DISMINUCIÓN DE CORTICOIDES Y CICLOSPORINA

Semana de tratamiento	Prednisona oral (mg/kg)		Ciclosporina oral (mg/kg) [1]	
	Días pares	Días impares	Días pares	Días impares
1	1	1	10	10
2	1	1	10	10
Si mejoría en 3	1	0.75	10	10
4	1	0.50	10	10
5	1	0.25	10	10
6	1	0.12	10	10
7	1	0.06	10	10
8	1	0	10 [2]	10 [2]
9	1	0	10 [2]	10 [2]
10	1	0	10 [2]	10 [2]
11	1	0	10 [2]	10 [2]
12	1	0	10 [2]	10 [2]
Si RC en 13	0.75	0	10 [2]	10 [2]
14	0.50	0	10 [2]	10 [2]
15	0.50	0	10 [2]	10 [2]
16	0.50	0	10 [2]	10 [2]
…	"	"	"	"
Si RC clínica e histológica,				
en 54	0.50	0	10 [2]	10 [2]
55	0.25	0	10 [2]	10 [2]
56	0.25	0	10 [2]	10 [2]
57	0.12	0	10 [2]	10 [2]
58	0.06	0	10 [2]	10 [2]
59	0	0	10 [2]	10 [2]
…	"	"	"	"
Si mantiene RC en 70	0	0	7.5	10
71	0	0	5	10
72	0	0	2.5	10
73	0	0	2.5	10
74	0	0	0	10
…	…	…	…	…

[1] Ajustar dosis según niveles (150-300 ng/ml).
[2] Aunque durante tiempo la dosis de Ciclosporina (CsA) se ha utilizado en días alternos desde los 3 meses del inicio del tratamiento, desde hace unos años la práctica estándar es la administración diaria (5 mg/kg c/12 h) por motivos farmacocinéticos, a pesar que ambos regímenes no han sido comparados formalmente.

Fuente: C. Solano, C. Martínez. Manual de enfermedad injerto contra receptor crónica. Ed. Antares, Barcelona 2009

VALORACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO
Aunque no hay unanimidad sobre cuándo valorar la respuesta en los pacientes con cEICH extensa, se ha seleccionado el esquema de tratamiento actualmente utilizado en Seattle: - Primera valoración a las 3 semanas: si existe respuesta (ver apartado 7.3), primera reducción de PDN, pasando a 1 mg/kg c/48 h - Segunda valoración a los 3 meses: si sigue observándose respuesta, segunda reducción de PDN hasta 0.5 mg/kg c/48 h, manteniéndola, junto con CsA diaria, durante 12 meses.[1] - Valoración a los 12 meses; si RC clínica e histológica, se reduce PDN hasta suspender - Tres meses después de suspender PDN: si mantiene la RC, se inicia la reducción de CsA (12.5 %/semana) hasta suspender.[2] - Si a los 12 meses se observa RC clínica pero no histológica: se reduce hasta suspender la PDN pero se mantiene CsA en dosis completas durante 1 año y posteriormente se reevalúa. - Si rebrote durante el descenso de PDN: se debe retornar a la dosis de 2 niveles previos (con dosis de 1 mg/kg/día durante 2-3 semanas) y mantener 3 meses, y a continuación reiniciar descenso. - A partir de la suspensión de la CsA: se reevalúa cada 3 meses durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 6 meses. - Si no respuesta o progresión (tras un mínimo de 1 mes de tratamiento): tratamiento de segunda línea.
[1] Si la valoración de la respuesta se realiza a los 6 meses y la respuesta es evidente, el cuadro se habría resuelto favorablemente en el 90 % de los casos. [2] Si el eEICH aparece inmediatamente después de ser suspendida hay autores que prefieren reiniciar la CsA y mantenerla una temporada, mientras que otros emplean esteroides en dosis bajas durante cortos periodos de tiempo. En opinión de los autores, se considera que cuando se constata un rebrote evidente es necesario reiniciar la CsA a dosis completas durante un tiempo entre 6 y 12 meses, junto con un curso corto de corticoides (1 mes) en dosis inicial de 0.5 mg/kg/día, con descenso rápido. Ello debe ser evaluado en el contexto del riesgo de recaída de la enfermedad de base y de infecciones asociadas.

Fuente: C. Solano, C. Martínez. Manual de enfermedad injerto contra receptor crónica. Ed. Antares, Barcelona 2009

TERAPIA CON CORTICOIDES "ESTÁNDAR" DE 9M

Semana	Dosis de Prednisona (mg/kg)
1-2	1.0 diario
3	1.0 alternando con 0.5 cada 2 días
4	1.0 alternando con 0.25 cada 2 días
5	1.0 alternando con 0.12 cada 2 días
6	1.0 alternando con 0.06 cada 2 días
7-20	1.0 cada 2 días
21	0.9 cada 2 días
22	0.8 cada 2 días
23	0.7 cada 2 días
24	0.6 cada 2 días
25-40	0.5 cada 2 días Luego de resolución de todas las manifestaciones reversibles, disminuir Prednisona en 10 % cada 2-4 semanas si es tolerado.

Fuente: Thoma's Hematopoietic Cell Transplantation, 5th Edition 2016

ANEXO 8.
CRITERIOS DE RESPUESTA POR ÓRGANO DE cEICH

CRITERIOS DE RESPUESTA DE cEICH			
Órgano	**Respuesta completa**	**Respuesta parcial**	**Progresión**
Piel	NIH score piel 0 luego de compromiso previo	Disminución en NIH score piel en 1 o más puntos	Incremento en NIH score piel en 1 más puntos, excepto 0 a 1
Ojos	NIH score ojo 0 luego de compromiso previo	Disminución en NIH score ojo en 1 o más puntos	Incremento en NIH score ojo en 1 más puntos, excepto 0 a 1
Boca	NIH score ratio de mucosa oral 0 luego de compromiso previo	Disminución en NIH score ratio de mucosa oral en 2 o más puntos	Incremento en NIH score ratio de mucosa oral de 2 o más puntos
Esófago	NIH score esófago 0 luego de compromiso previo	Disminución en NIH score esófago en 1 o más puntos	Incremento en NIH score esófago en 1 o más puntos, excepto 0 a 1
Tracto GI superior	NIH score tracto GI superior 0 luego de compromiso previo	Disminución en NIH score tracto GI superior en 1 o más puntos	Incremento en NIH score tracto GI superior en 1 o más puntos, excepto 0 a 1
Tracto GI inferior	NIH score tracto GI inferior 0 luego de compromiso previo	Disminución en NIH score tracto GI inferior en 1 o más puntos	Incremento en NIH score tracto GI inferior en 1 o más puntos, excepto 0 a 1
Hígado	TGO (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubinas totales normales, luego de previa elevación de una o más	Disminución del 50 %	Incremento en 2x ULN
Pulmones	- FEV1 % normal luego de compromiso previo	- Incremento en 10 % de valor absoluto previsto de FEV1 %	- Incremento en 10 % de valor absoluto previsto de FEV1 %

	- Si PFTs no están disponibles, NIH score pulmón (síntomas) 0 luego de compromiso previo	- Si PFTs no están disponibles, disminución NIH score pulmón (síntomas) en 1 o más puntos	- Si PFTs no están disponibles, disminución NIH score pulmón (síntomas) en 1 o más puntos
Fascia y articulaciones	NIH score Fascia y articulaciones 0 y P-ROM score 25 luego de compromiso previo de al menos una medida	Disminución NIH score Fascia y articulaciones en 1 o más puntos o incremento en P-ROM score en 1 punto por cualquier sitio	Incremento NIH score Fascia y articulaciones en 1 o más puntos o disminución en P-ROM score en 1 punto por cualquier sitio
Global	Puntaje general de gravedad del médico: score 0	Puntaje general de gravedad del médico: disminución del score en 2 o más puntos en una escala de 0-10	Puntaje general de gravedad del médico: incremento del score en 2 o más puntos en una escala de 0-10
PFTs: pruebas de función pulmonar; P-ROM: rango de movimiento fotográfico; ROM: rangos de movimiento; ULN: límite superior normal			

Fuente: Lee SJ, 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 2015; 21:984-999

ANEXO 9.
REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA EICH

REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA cEICH				
Droga	**Mecanismo de acción**	**Dosis**	**Administración**	**Efectos adversos**
Ciclosporina	- Bloqueador de las calcineurinas. - Inhibe producción y liberación de Interleukina 2.	- EV: iniciar con 3 mg/kg/día Ajustar a niveles basales 200-300 mg/l. - Paso a VO: 2 a 3 veces dosis EV: 5 a 15 mg/kg/día, Ajustar a niveles basales 150-300 mg/dl. (no se entiende)	Dosis EV en S.F. en solución de 2mg/ml con estabilidad de 24hrs, administración de 2-6 hrs infusión intermitente o infusión continua de 24 hrs en envases libres de PVC (Bolsas EVA).	- Tremor (12-55 %) - Nefrotoxicidad (32 %) - Hipertensión (26 %) - Infección (3-25 %) - Náuseas (23 %) - Alteraciones electrolíticas (hiperkalemia, hipomagnesemia) (1-10 %)
Etanercept(17)	Agente que bloquea el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα)	- 0.8 mg/kg subcutáneo una vez a la semana máximo de dosis 50 mg en sitio de inyección, o 0.4mg/kg dos veces por semana máximo 25mg en sitio de inyección. - Frasco de 25 mg/1 ml SC o 50 mg/1 ml SC.	Alternar la zona de Inyección	- Infección (81 %) - Infección del tracto respiratorio superior (65 %) - Infecciones no del tracto respiratorio (54%) - Reacciones en el sitio de inyección (43 %) - Diarrea (16 %) - Rash (13 %)
Ibrutinib(32)	Es un inhibidor de Bruton's tirosinkinasa (BTK) que regula la sobrevida del linfocito B. Además, inhibe la Interleukina 2-inducible	- 420 mg/día - Presentación oral (VO) (cápsula de 70 y 140 mg, tableta de 140, 280, 420 y 560 mg)	- Indicado para adultos con cEICH luego de falla a ≥1 líneas de tratamiento sistémico	- Incremento de creatinina sérica, 1.5 x ULN (67 %) - Trombocitopenia (67 %)

	de kinasa de células T (ITK), que participa en la activación selectiva de células T		- Administrar tratamiento hasta progresión, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente o toxicidad inaceptable	- Diarrea (51 %) - Sangrado (48 %) - Neutropenia (47 %) - Fatiga (41 %) - Dolor musculoesquelético (37 %)
Imatinib(26)(27)	Inhibe de forma competitiva el gen BCR-ABL (tirosinkinasa), inhibiendo la proliferación e induciendo la apoptosis de células leucémicas, ejerciendo además un efecto antinflamatorio específicos que disminuye la incidencia de cEICH.	- 100 mg/día. - Presentación comprimidos de 100 mg.	- Administración oral, con abundante líquido. - Debe ser administrado con máxima precaución con Paracetamol (aumenta riesgo de hepatoxicidad) y evaluar el uso de inhibidores del citocromo P-450.	- Edema-retención de fluidos (61.7 %) - Diarrea (43.8-59.3 %) - Neutropenia (14.5-34.5 %), anemia (46.9-72.2 %), trombocitopenia - Fatiga (57%) - Náuseas (53 %)
Infliximab(33)(34)	Anticuerpo monoclonal inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα)	- 5-10 mg/kg semanal cada 2 semanas por 6 semanas. - Frasco de 100 mg.	- En S.F. en solución de 0.4-4 mg/ml, administrar en 2-3 horas, administrar con premedicación. - Evaluar uso de esquema de goteo de aumento de velocidad cada 15 min, la primera hora.	- Desarrollo de anticuerpos antinucleares (50 %) - Infección (36 %) - Infección del tracto respiratorio superior (32 %) - Náuseas (21 %) - Dolor abdominal (12 %) - Elevación de ALT >1 a <3 ULN (12-34 %)

Metoxaleno (8-MOP)(18)(42)	Fotosensibilizador, es captado preferentemente por las células epidérmicas y se une al DNA, lo que hace más susceptible al daño por radiación ultravioleta	- Presentación: Vía oral: cápsula de 10 mg. Loción al 1%. EV solución para inyección de 20 mcg/ml (vial de 10 ml)	- Usado en conjunto con UVA en Fotoaféresis extracorpórea (ECP) para tratamiento de EICH.	- Eritema leve-moderado x 24-48 horas (100 %) - Náuseas (1-10 %) - Prurito (1-10 %)
Montelukast	Antagonista de receptor de leucotrienos CysLT1 (receptor inducido por eosinófilos), que participa en la cascada de EICH.	- 5 mg/día VO. - Presentación oral en comprimidos de 10 y 5 mg.	- Administración oral, con abundante líquido. - Su efecto terapéutico tiene un pico de tratamiento de 10 meses.	- Cefalea (18.4 %) - Dolor abdominal (≥2 %) - Faringitis/laringitis (≥2 %) - Eczema (≥2 %) - Diarrea (2 %)
Metilprednisolona	- Inmunomodulador. - Antiinflamatorio. - Suprime migración de polimorfonucleares.	- 1-4 mg/kg/día. - Presentación EV 500 mg/4ml.	- <125 mg/ml IV en 3 min. - 125-250 mg IV en 15 min. - 250-500 mg IV en 30 min. - >500 mg IV en 30-60 min.	Frecuencia no definida: - Edema - Hipertensión - Úlcera péptica - Leucocitosis - Osteoporosis - Fracturas - Hiperglicemia
Pentostatina(23)(24)	Antimetabolito de purinas específicamente de adenosin deaminasa, purina especifica de la síntesis de DNA de los linfocitos T.	- 1.5 mg/m^2 por 3 días en la semana, repetir dos semanas después si es necesario en EICH agudo (aEICH). - 4 mg/m^2 cada 2 semanas por 12 semanas en EICH crónico (cEICH).	- 10 mg/5 ml EV, diluir a 25-50 ml de S.F. o S.G. 5%, administrarlo en Infusión de 20-30 min. - Administrar con premedicación.	- Náuseas/vómitos (63 %) - Fiebre (48 %) - Rash (43 %) - Fatiga (42 %) - Leucopenia (22 %) - Prurito (21 %) - Falla renal (≤3 %)

			- Mantener una adecuada hidratación de 2 a 3 litros el día de la infusión.	
Prednisona	- Inmunomodulador - Antiinflamatorio - Suprime migración de polimorfonucleares	- 0.05-2 mg/kg. - Presentación oral (VO) Comprimidos 1; 5 y 20 mg.	Después de las comidas o productos lácteos.	Frecuencia no definida: - Edema - Hipertensión - Úlcera péptica Leucocitosis Osteoporosis - Fracturas - Hiperglicemia - Hepatotoxicidad
Rituximab(34)	Anticuerpo monoclonal que tiene acción citotóxica sobre CD20 (precursor de Linfocito B)	- 375 mg/m^2 día. - Presentación EV 500 mg/50ml y 100 mg/10ml. - Requiere premedicación para su indicación.	En S.F. en solución a 1-4 mg/ml es estable 24 hrs, la administración es mínimo 4 hrs, con esquema: 1. 25 mg/hr (30 min). 2. 50 mg/hr (30 min) 100 mg/hrs (hasta finalizar) en peso>70 kg, puede aumentar a 200 mg/hr.	- Reacciones infusionales (58 %) - Fiebre (53 %) - Astenia (26 %) - Escalofríos (33 %) - Cefalea (19 %) - Reacción anafiláctica severa (11 %) - Infección (31 %) - Hipertensión (12 %) - Broncoespasmo (1-10 %)
Ruxolitinib (RUX)(25)(26)	Inhibidor de JAK (Janus-associated kinase) 1 y JAK 2	- 5 mg c/12 horas (BID)/día - Presentación VO (tabletas de 5, 10, 15, 20 y 25 mg)	- Indicado para el tratamiento de aEICH refractario a corticoides - Dosis inicial: 5 mg BID, se puede incrementar a 10 mg BID luego por al	- Anemia (75 %) - Trombocitopenia (75 %) - Trombocitopenia grado 3-4 (61 %) - Neutropenia (58 %)

			menos 3 días si el recuento de neutrófilos y plaquetas no disminuye en ≥50% comparado con la línea de base	- Infecciones (55 %) - Edema (51 %) - Hemorragia (49 %) - Anemia grado 3-4 (45 %) - Infecciones grado 3-4 (45 %)
Sirolimus(20)(21)	Reduce la activación del Linfocito T por inhibición de Interleukina 2 y además tiene acción supresora sobre mTOR.	- Pacientes <40 kg dosis de carga (D.C.) 3 mg/mt^2 y mantención (D.M.) 1 mg/mt2 cada 12hrs. - Pacientes >40 kg D.C. 6 mg y D.M. 2 mg/24hrs. - Niveles medidos en sangre: 6-15 mg/lt.	Comprimidos de 1-2 mg VO y Suspensión oral de 1 mg/ml.	- Edema periférico (54-58 %) - Hipertrigliceridemia (45-57 %) - Hipertensión (45-49 %) - Constipación (36-38 %) - Artralgias (25-31 %) - Trombocitopenia (14-30 %) - Rash (10-20 %)
Tacrolimus	Inhibe inmunofilinas específicas que bloquea la acción de la calcineurina y activación del Linfocito T.	- 0.03-0.15 mg/kg día EV, por 72 a 96 hrs luego evaluar niveles 10-15 mg/lts. - Paso a VO 3 veces la dosis IV, en un margen de 0.1-0.3 mg/kg día en Niveles medidos en sangre: 7-15 mg/lts.	- Dosis EV en S.F. en solución 0.004-0.02 mg/lts 72hrs de estabilidad, debe ser administrada en infusiones de 24 hrs. en envases libre de PVC (Bolsas EVA). - En dosis pediátricas utilizar suspensión oral de 0.5mg/ml.	- Tremor (54 %) - Hipertensión (50 %) - Hipofosfatemia (49 %) - Incremento de creatinina (45 %) - Infección (45 %) - Cefalea (44 %) - Diarrea (44 %) - Hipomagnesemia (34 %)

Tocilizumab(27)(28)(29)	Inhibe inmunofilinas específicas que bloquea la acción de la calcineurina y activación del Linfocito T.	- 8 mg/kg EV en infusión de 60 minutos. - Presentación en inyectable (solución para infusión EV) 20 mg/ml en viales de 4, 10 y 20 ml - Presentación inyectable SC 162 mg/0.9 ml	- Tocilizumab también está indicado para el tratamiento de síndrome de liberación de citoquinas (CRS) severo inducido por CAR T cells (chimeric antigen receptor)	- Reacciones en el sitio de inyección (SC) (7.1-10.1 %) - Infección del tracto respiratorio superior (6-8 %) - Nasofaringitis (4-7 %) - Cefalea (3-7 %) - Hipertensión (3-6 %)
8-MOP: Metoxaleno, BTK: Bruton's tirosinkinasa, JAK: Janus-associated kinase, mTOR: Mammalian target of rapamycin; RUX: Ruxolitinib, S.F.: suero fisiológico, S.G.: solución glucosada; TNFα: Factor de Necrosis Tumoral alfa; UVA: rayo ultravioleta alfa; ULN: límite superior normal				

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical Commissioning Policy: Treatments for Graft versus Host Disease (GvHD) following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. NHS England. March 2017
2. Couriel D, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. Clinical Observations, Interventions, and Therapeutic Trials. Blood. 2016
3. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et l. Graft-versus-host disease. Lancet 2009; 373(9674): 1550-561
4. Lee SJ, et al. Chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2003 Apr; 9(4): 215-33
5. Lee SJ, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant, 2006 ug; 38(4): 305-10
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hematopoietic Cell Transplantation. Version 1. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hct.pdf.
7. Solano C, Martínez C. Manual de Enfermedad Injerto Contra Receptor Aguda. Ed. Antares, Barcelona 2009.
8. Solano C, Martínez C. Manual de Enfermedad Injerto Contra Receptor Crónica. Ed. Antares, Barcelona 2009.
9. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. Blood. 2002;100(4):1192-200.
10. Jagasia M, Giglia J, Chinratanalab W, Dixon S, Chen H, Frangoul H, et al. Incidence and outcome of chronic graft-versus-host disease using National Institutes of Health consensus criteria. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(10):1207-15.
11. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant: J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2005; 11:945–56.
12. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389-401 e1.
13. Ruiz Arguelles GJ, et al. Alemtuzumab-induced resolution of refractory cutaneous chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14:7-9
14. Magenau JM, et al. Alpha 1-Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. Blood 2018; 131:1372-1379
15. MacMillan ML, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:910-918.
16. Schimidt-Hieber M, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Br J Haematol 2005; 130: 568-574.
17. Yanik GA, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (Etanercept) for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18:1044-1054
18. 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. 2014;20(11):1677-86
19. Couriel D, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. Blood 2014; 104: 649-654.
20. Couriel DR, Saliba R, Escalon MP, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol 2005; 130:409-417

21. Johnston LJ, et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 3:70-706
22. Lopez F, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11:307-313
23. Bolanos-Meade J, et al. Pentostatin in Steroid-refractory acute graft-versus-host disease. J Clin Oncol 2005; 23:2661-2668
24. Goldberg JD, Jacobsohn DA, Margolis J, et al. Pentostatin in Steroid-refractory acute graft-versus-host disease in children. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25:584-588.
25. Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, Wilkinson JA, Pusic I, Jillella A, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2018;53(7):826-31.
26. Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D, Klein J, Dadwal S, Kopp E, et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(2):265-9
27. Roddy JV, et al. Tocilizumab for steroid refractory acute graft-versus-host disease. Leuk Lymphoma 2016; 57:81-85.
28. Drobyski WR, et al. Tocilizumab for the treatment of steroid refractory graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17:1862-1868
29. Yucebay F, et al. Tocilizumab as first-line therapy for steroid-refractory acute graft -versus-host disease: analysis of a single-center experience. Leuk Lymphoma 2019; 2223-2229
30. Nahas MR, et al. Phase 1 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. Blood 2018; 131:2836-2845
31. Gilman AL, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6:327-334
32. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood. 2017;130(21):2243-50.
33. Olivieri A, et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. Blood 2013; 122:4111-4118
34. Arai S, et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation. Clin Cancer Res 2016; 22:319-327
35. Koreth J, Kim HT, Jones KT, et al. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. Blood 2016; 128:130-137
36. Kharfan-Dabaja MA, et al. Efficacy of Rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1005-1013.
37. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graftversus-host disease: pathobiology and management. Exp Hematol. 2001; 29:259-277
38. Martin PJ, Nelson BJ, Appelbaum FR, et al. Evaluation of a CD5-specific immunotoxin for treatment of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. Blood. 1996, 88:824-830.
39. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. Blood. 1990;75:1024-1030.
40. Jabs K, et al. Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or longterm graft function. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation. 1996;61(1):31-36.
41. Flowers ME, et al. Treatment change as a predictor of outcome among patients with classic chronic graft-versus host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(12):1380-1384
42. Mohammadi S, et al. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. Transfusion and Apheresis Science, 56(3), 376-384

43. Zhang L, et al. Cellular and molecular mechanisms in graft-versus-host disease. J Leukoc Biol 2016; 99(2): 279-87.
44. Dignan F, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus disease. BJH guideline. British Journal of Haematology. 2012; 158, 46-61
45. Qaved M, Horan J. The Role of Intestinal Microbiota in Graft versus Host Disease. Mini Rev Med Chem. 2015; 16(3): 193-199
46. Nassereddine S, et al. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. Anticancer Research 2017; 37: 1547-1555
47. Ferrara J, et al. Graft-versus-host disease. Lancet 2009; 373: 1550-61.
48. Brufau C, et al. Enfermedad Injerto contra huespéd en el trasplante hematopoyético. Piel. 2004; 19(8): 431-441
49. Salhotra A & Nakamura R. Pathophysiology and inmunology of chronic-graft-versus-host disease. Atlas of Graft-versus-host-disease. Springer International Publishing. 2017; 13-19
50. Nguyen C, Querfeld C & Miller D. Histopahology of Cutaneous Graft-versus-Host disease. Atlas of Graft-versus-host disease. Springer International Publishing. 2017; 43-54.
51. A study of Ruxolitinib in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory acute Graft-Versus-Host-Disease (REACH-1), NCT02953678. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953678