

Manifiesto sobre la Enfermedad de Injerto contra Receptor Crónica



El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), conocido como trasplante de médula ósea, es el único tratamiento curativo para un número importante de enfermedades hematológicas tumorales y no tumorales. El alo-TPH consiste en trasplantar células madre del sistema hematopoyético de un donante a un paciente. Este procedimiento no está exento de riesgos y complicaciones. **Entre las complicaciones más relevantes, la enfermedad de injerto contra el receptor (EICR) es posiblemente la mayor causa de morbilidad y mortalidad posterior al trasplante (aproximadamente un 25%).**¹

Esta enfermedad consiste en una respuesta inmunológica de las células del donante contra tejidos sanos del receptor, lo cual causa un daño en los órganos que puede provocar disminución de la función del órgano afectado y eventualmente causar la muerte del paciente.

1

Prevalencia e incidencia de la enfermedad de injerto contra receptor

La EICR puede afectar hasta un 50% de pacientes receptores de un alo-TPH.¹ Por ejemplo, en una ciudad con la población de Madrid, en la que aproximadamente se realizan unos 200-300 alo-TPH al año, es esperable que se diagnostiquen 100-150 nuevos casos de EICR cada año. **Esta incidencia no es especialmente alta**, es por ello por lo que la EICR se considera una enfermedad rara.² **Sin embargo, la limitación funcional, la afectación de la calidad de vida y el riesgo de mortalidad asociado al desarrollo de esta enfermedad, hace que esté considerada una enfermedad grave.**

Pese a la existencia de registros nacionales e internacionales de trasplante de médula ósea, no se conoce con exactitud la prevalencia de esta enfermedad en España. No obstante, sabemos que la EICR continúa siendo un problema relevante para los pacientes receptores de un trasplante de médula ósea y en el campo de la hematología en general.

La EICR se divide en aguda y crónica. A grandes rasgos, la EICR aguda cursa con afectación de la piel, intestino e hígado; mientras que la EICR crónica puede afectar a cualquier órgano o tejido. Es cierto que la incidencia de la de la EICR aguda severa ha disminuido durante los últimos años.³ No obstante, la incidencia de la EICR crónica sigue representando un problema que se mantiene constante. El tratamiento de estas dos presentaciones se basa en fármacos inmunosupresores, que debilitan el sistema inmune para controlar el ataque de estas células a los tejidos del receptor, y que no están exentos de efectos adversos.

2

Enfermedad de injerto contra receptor crónica

La EICR crónica suele aparecer varios meses post trasplante, generalmente de manera espontánea, en ocasiones coincidiendo con la disminución de la inmunosupresión que el paciente recibe post trasplante, vacunación o infecciones intercurrentes. Es una enfermedad compleja en cuanto a fisiopatología, y por ello cursa de una forma muy diversa, pudiendo afectar prácticamente a cualquier tejido.

En la piel, se presenta con la aparición de zonas eritematosas o placas blancas, duras, que pueden limitar la movilidad del paciente de manera severa. En muchos pacientes esta afectación es más profunda, pudiendo causar afectación musculoesquelética, asociada a una gran disminución de la movilidad. Junto con la EICR cutánea muchas veces se diagnostica afectación de mucosas, observando la aparición de placas inflamatorias en la cavidad oral y otras zonas del tracto intestinal, que afectan de manera muy importante a la deglución y la nutrición. Con cierta frecuencia también aparece afectación genital, la cual produce sequedad, eritemas y en ocasiones adherencias, llegando a requerir cirugía en algunos pacientes. A nivel pulmonar aparece fibrosis, afectando la capacidad ventilatoria del paciente de manera progresiva. En este sentido los casos graves requieren oxigenoterapia a domicilio y los casos muy graves han llegado a necesitar trasplante pulmonar para mejorar la función respiratoria. Una afectación muy incapacitante es la EICR ocular, que además no suele responder bien a la mayoría de los tratamientos sistémicos. Esta afectación produce un daño corneal, que se manifiesta inicialmente como sequedad y picor ocular, pero en casos más avanzados es necesario realizar un trasplante corneal. Otras afectaciones como la hepática cursan con hepatitis aguda o crónica.

En definitiva, **la EICR crónica, particularmente en la forma severa, es una patología sistémica con afectación multiorgánica asociada a limitación funcional, gran impacto en la calidad de vida del paciente y disminución de la supervivencia.**

3

Curso clínico de pacientes diagnosticados de enfermedad de injerto contra receptor crónica

Es importante describir el curso clínico de estos pacientes para entender el contexto en el que se desarrolla la enfermedad. Los pacientes que son diagnosticados de EICR crónica han tenido un curso clínico previo muy complejo. Inicialmente son diagnosticados de alguna enfermedad neoplásica hematológica, que frecuentemente necesita tratamiento intensivo e ingresos prolongados. El desarrollo de estas patologías es usualmente rápido, con lo que estos pacientes ven como en cuestión de pocos días pasan de llevar una vida normal a requerir un ingreso de semanas de duración. Son considerados pacientes de alto riesgo. Si la enfermedad responde, el paciente tiene un buen estado físico y se dispone de un donante idóneo, estará indicado realizar un trasplante de progenitores para consolidar

la respuesta previamente alcanzada. Realizar un alo-TPH implica de nuevo un ingreso prolongado y una exposición a riesgos y complicaciones que amenazan la vida del paciente. Una vez los pacientes han recorrido este largo camino y se consideran curados, aproximadamente la mitad van a desarrollar la enfermedad injerto contra receptor. Todo esto no tiene impacto únicamente en la salud física sino que se modifican totalmente las expectativas de vida, la salud mental y las relaciones personales, no solo de los pacientes, sino también de su entorno personal y familiar.

Al diagnóstico de la EICR crónica se requiere un seguimiento estrecho y tratamiento inmunosupresor. La finalidad de este tratamiento es controlar la respuesta inmune, mejorando la sintomatología y la calidad de vida. En muchos casos los pacientes requerirán tratamiento inmunosupresor indefinido, otros pacientes desafortunadamente fallecen durante el curso de esta enfermedad, y otros consiguen alcanzar respuesta completa y discontinuar el tratamiento inmunosupresor. Es relevante apuntar que el tratamiento inmunosupresor que se utiliza para tratar la EICR acarrea riesgos de infección, recaída de la enfermedad hematológica o incluso la aparición de otros tumores. El tratamiento de primera línea está basado en corticoides. Sin embargo, la probabilidad de que un paciente que inicia tratamiento de primera línea para EICRc nunca reciba tratamiento adicional es solo del 21%.⁴ Afortunadamente, los tratamientos más recientemente aprobados para esta enfermedad asocian un menor riesgo de complicaciones que los usados en el pasado; sin embargo, sigue habiendo necesidades no cubiertas en el abordaje terapéutico de estos pacientes.

Para poder proporcionar un seguimiento apropiado, muchos centros y unidades de alo-TPH disponen de una consulta exclusivamente dedicada a pacientes diagnosticados de EICR, en especial dirigida a pacientes con EICR crónica. En esta consulta se realiza un seguimiento estrecho de estos pacientes por el equipo médico y enfermería, se deciden los tratamientos, y se realiza prevención y control de las complicaciones asociadas. En muchas unidades el abordaje de estos pacientes es multidisciplinar. Debido a que con frecuencia se afectan de manera importante varios órganos y tejidos, cada unidad dispone de dermatólogos, ginecólogos, neumólogos y oftalmólogos de referencia para el manejo de estos pacientes. Frecuentemente también se asocian a esta consulta hepatólogos, rehabilitadores y nutricionistas. **Desafortunadamente, el abordaje multidisciplinar necesario no es homogéneo entre los centros a nivel nacional, y en algunas instituciones continúa existiendo una necesidad de mejora del diagnóstico y del manejo de estos pacientes.** Uno de los motivos es que la creación de estas unidades multidisciplinarias depende de factores como los recursos disponibles.

4

Direcciones futuras

España es un país líder en el trasplante de órgano sólido y con relevancia internacional en el trasplante de médula ósea. En este sentido, la Organización Nacional de Trasplante (ONT), el Registro Español de donantes de médula ósea (REDMO) y el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC) están realizando una labor excelente. **Este liderazgo, reflejado en el número de trasplantes que se realiza cada año, debería trasladarse a otros ámbitos de estos pacientes, tales como el control de las complicaciones post trasplante, entre ellas a la enfermedad injerto contra receptor y garantizar la excelencia en todo el proceso de principio a fin.** En esta línea, es esencial reconocer las necesidades no cubiertas y características particulares de los pacientes que sufren esta enfermedad, y por lo tanto dar visualización al problema.

Hay que promover la educación en la sociedad y otros ámbitos médicos. **Sería conveniente integrar a estos pacientes en el entorno sanitario a distintos niveles, potenciar el soporte que reciben en centros de especialidades mediante equipos multidisciplinares y promover el seguimiento en otras instituciones (centros de rehabilitación, etc).**

Pese a que durante los últimos años se han desarrollado tratamientos con eficacia en pacientes diagnosticados de EICR crónica, sigue habiendo necesidades no cubiertas en el tratamiento de estos pacientes, en especial en ciertas manifestaciones clínicas con menor respuesta al tratamiento, como es el caso de la fibrosis en diversos órganos. Es por ello por lo que continúa siendo necesario el desarrollo y aprobación de nuevos tratamientos capaces de modificar el curso de la enfermedad, y con ello la supervivencia y calidad de vida de pacientes con EICR crónica. En este sentido, sería beneficioso potenciar el acceso rápido a nuevos tratamientos.

Por otro lado, la calidad de vida es también un área que puede mejorarse, y para ello es necesario un abordaje multidisciplinar. Promover, regularizar y dar apoyo a nivel nacional para el desarrollo de estos equipos facilitaría el acceso de pacientes con EICR a este tipo de atención sanitaria integral. En esta misma línea, aunque existen diversas ayudas a la investigación contra el cáncer, **es una prioridad tener un paquete de ayudas directamente relacionadas con la investigación en esta área.**

Consideramos que es urgente realizar este manifiesto, con la finalidad de dar visibilidad a los problemas a los que se enfrentan estos pacientes, los retos terapéuticos y las futuras direcciones.

Habiendo alcanzado la excelencia en el trasplante alogénico, consiguiendo la curación de una mayoría de pacientes, es una necesidad focalizarnos en la excelencia del manejo de las complicaciones derivadas del trasplante, evitando que los pacientes pierdan calidad de vida de forma significativa o que fallezcan de dichas complicaciones, habiéndose curado de su enfermedad de base.

Muchas gracias de antemano por su interés.

Un cordial saludo,



Dr. Guillermo Ortí

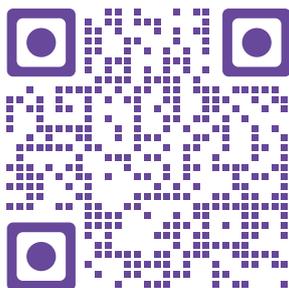
Coordinador del Grupo de EICR y otras complicaciones del GETH-TC (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular).

Médico Hematólogo del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Referencias:

1. Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Cham (CH): Springer; 2024.
2. EMA. EU/3/19/2205 - orphan designation for treatment of graft-versus-host disease.
3. Sanz MÁ, Montoro J, Balaguer-Roselló A, *et al.* Longitudinal outcome over four decades of allogeneic stem cell transplantation: a single center experience. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(10):1376-1386.
4. GETH. Guía de práctica clínica integral de la EICR. 2021. Disponible en: <https://www.geth.es/acceso-profesionales/1/guias>. Última consulta enero 2025.

Adhesión al Manifiesto sobre la Enfermedad de Injerto contra Receptor Crónica



Patrocinado por:

aeal
LINFOMA · MIELOMA · LEUCEMIA

sanofi