



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**FOTOAFÉRESIS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED**

**PHOTOPHERESIS IN PATIENTS WITH GRAFT-  
VERSUS-HOST DISEASE**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN  
HEMOTERAPIA Y BANCO DE SANGRE**

**AUTORA:**

**ANNY RUSSVEL CHAVEZ YACILA**

**ASESOR:**

**ERIK ALEXANDER SÁNCHEZ TREGEAR**

**LIMA -PERÚ**

**2023**



**ASESOR DE TRABAJO ACADÉMICO:**

Lic. T.M. Erik Alexander Sánchez Tregear

Departamento Académico de Tecnología Médica

ORCID: 0000-0001-6567-1639

## **DEDICATORIA.**

A mis padres que han sido mi guía y han sabido inculcarme el deseo de superación en cada paso de la vida. Gracias por ser como son, por su apoyo constante, a quienes debo agradecer, porque me han ayudado a forjar la persona que soy ahora.

A mi familia, el aliciente para desear superarme y agradecer por su amor que me brindan cada día y su apoyo en el sendero del autodesarrollo y búsqueda del conocimiento y la verdad y con ello honrar mi profesión y esperar un futuro de esfuerzo y sacrificio para el bienestar personal y familiar.

# FOTOAFÉRESIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

## INFORME DE ORIGINALIDAD

1 %	1 %	0 %	0 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://idoc.pub">idoc.pub</a> Fuente de Internet	<1 %
2	<a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a> Fuente de Internet	<1 %
3	<a href="http://onsustainability.com">onsustainability.com</a> Fuente de Internet	<1 %
4	<a href="http://farmaciainformativa.com">farmaciainformativa.com</a> Fuente de Internet	<1 %
5	<a href="http://revistanefrologia.com">revistanefrologia.com</a> Fuente de Internet	<1 %
6	<a href="http://www.infobae.com">www.infobae.com</a> Fuente de Internet	<1 %

## TABLA DE CONTENIDOS

Pág.

<b>Carátula</b>	
<b>Asesor de trabajo académico</b>	
<b>Dedicatoria</b>	
<b>Declaración del Autor</b>	
<b>Tabla de contenidos</b>	
<b>Resumen</b>	
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>2</b>
<b>CAPÍTULO I. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED .....</b>	<b>3</b>
1.1 Definición .....	3
1.2 Incidencia.....	3
1.3 Tipos de EICH.....	5
1.3.1 Enfermedad Injerto contra huésped aguda (EICHa).....	5
1.3.2 Enfermedad Injerto contra huésped crónica (EICHc).....	7
1.3.3 Enfermedad Injerto contra huésped síndrome de superposición .....	8
<b>CAPÍTULO II. LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA .....</b>	<b>9</b>
2.1 Mecanismos para explicar las respuestas después de la FEC .....	9
2.2 Aspectos técnicos de la Fotoaféresis Extracorpórea .....	10
2.2.1 Sistemas de procesamiento .....	11
2.2.2 Tecnologías de los separadores celulares .....	12
2.2.3 Accesos venosos .....	12
2.2.4 Criterios mínimos analíticos para iniciar el tratamiento .....	13

2.2.5 Tiempo de procesamiento.....	13
2.2.6 Volumen procesado .....	13
2.2.7 Volumen del producto .....	14
2.2.8 Fotoactivación.....	14
2.2.9 Cebado sanguíneo .....	14
2.2.10 Control de calidad y validación .....	15
2.2. 11 Alteraciones de los parámetros laboratoriales post FEC .....	16
<b>CAPÍTULO III. Uso y efectividad de la FEC en el tratamiento de la EICH.</b>	<b>20</b>
3.1. Prevención de la EICH.....	20
3.2. Uso y efectividad de la FEC en tratamiento de la EICHa.....	21
3.3. Uso y efectividad de la FEC en el tratamiento de la EICHc.....	24
3.4 Contraindicaciones de la FEC .....	26
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>36</b>
Anexo 1. Definiciones de las categorías en Aféresis Terapéutica	
Anexo 2. Características técnicas de la fotoaféresis	
Anexo 3. Cambios en los parámetros sanguíneos y la coagulación después de un ciclo de FEC (A-B) y después de múltiples procedimientos a partir de los 3-12 meses (C-F).	

## RESUMEN

La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es un tratamiento inmunomodulatorio terapéutico basado en la técnica de aféresis, cuyo objetivo es el efecto biológico de un fotosensibilizante y la luz ultravioleta A (UVA) coadyuvados con otros factores inmunitarios sobre las células mononucleares recogidas mediante aféresis y re infundidas posteriormente al paciente. La FEC está indicada para el tratamiento de enfermedades autoinmunes refractarias al tratamiento de primera línea, como también para el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). La EICH representa hoy en día la mayor causa de morbilidad y mortalidad por fracaso del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénicas. Del total de pacientes que desarrollan EICH, el 40% o 50% no responde a tratamiento con corticoides.

La FEC se ha utilizado asociada a tratamientos inmunosupresores para la terapia de la EICH en los rechazos de trasplantes de corazón, pulmón y riñones. Muchas investigaciones revelan sus beneficios con pocos efectos secundarios, es generalmente bien tolerada, prolonga la supervivencia del paciente, disminuyendo así el uso de inmunosupresores reduciendo así el riesgo de complicaciones inmunosupresoras. En conjunto, la FEC combina un excelente perfil de seguridad con eficacia clínica.

Este documento está basado en una revisión de la literatura científica actual disponible sobre el uso de la FEC para el tratamiento de la EICH, sus aspectos técnicos, el mecanismo de acción, el perfil de seguridad y datos de eficacia clínica.

**Palabras claves:** Enfermedad injerto contra huésped, trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas, fotoaféresis extracorpórea.



## **ABSTRACT**

Extracorporeal photopheresis (ECP) is a therapeutic immunomodulatory treatment based on the apheresis technique, the objective of which is the biological effect of a photosensitizer and ultraviolet A (UVA) light assisted with other immune factors on the mononuclear cells collected by apheresis and re-infused subsequently to the patient. FEC is indicated for the treatment of autoimmune diseases refractory to first-line treatment, as well as for the treatment of graft-versus-host disease (GVHD). GVHD currently represents the greatest cause of morbidity and mortality due to failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Of the total number of patients who develop GVHD, 40% or 50% do not respond to treatment with corticosteroids. FEC has been used in association with immunosuppressive treatments for GVHD therapy in heart, lung, and kidney transplant rejections. Many investigations reveal its benefits with few side effects, it is generally well tolerated, prolongs patient survival, thus decreasing the use of immunosuppressants, thus reducing the risk of immunosuppressive complications. Overall, FEC combines an excellent safety profile with clinical efficacy. This document is based on a review of the current scientific literature available on the use of FEC for the treatment of GVHD, its technical aspects, mechanism of action, safety profile and clinical efficacy data.

Keywords: Graft versus host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, extracorporeal photopheresis.

## INTRODUCCIÓN

La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es llamada también “fotoimmunoterapia extracorpórea, fotoquimioterapia extracorpórea o fotoaféresis”, es una técnica inmunomoduladora basada en la aféresis de leucocitos de sangre periférica del paciente para luego ser tratados con un agente fotosensibilizante como el 8-metoxaleno (8-MOP) y ser expuestos extracorpóreamente a luz UVA antes de ser reinfundidos al paciente (1).

Actualmente, la técnica se aplica a pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T (LCCT), la EICH y otras enfermedades autoinmunes refractarias al tratamiento inmunosupresor. La FEC es un método de tratamiento válido desde hace 30 años, bien tolerado por los pacientes con un excelente perfil de seguridad y eficacia (2).

El efecto terapéutico de la FEC, de manera general, parece implicar la inducción hacia la apoptosis en los linfocitos irradiados extracorpóreamente (3) y que son reinfundidos, y reconocidas por las células dendríticas derivadas (diferenciadas a partir de los monocitos), estas tienen la capacidad de reconocer péptidos liberados por los linfocitos aloinmunes y cumplir un efecto citotóxico contra estos, además de promover la generación de células T reguladoras que son pieza clave en la inmunotolerancia (4). No tiene efectos supresores sobre la respuesta celular B o T, ni predispone las infecciones oportunistas (5).

Existe una alta incidencia de la EICH después del alotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas (25% a 35% de los receptores) de hermanos completamente emparejados y es más alta en alotrasplantes de donantes

compatibles no emparentados (40% a 50%), por ello la EICH se constituye como una causa importante de mortalidad y morbilidad ante el fracaso del tratamiento con células madre progenitoras (6).

Actualmente, el tratamiento que constituye la primera línea para el EICH viene representado por los esteroides, a pesar de presentar un 40% de resistencia o conseguir una adecuada respuesta a una dosis segura (6).

Por estas razones, es necesario proporcionar evidencia sobre la real efectividad de la fotoaféresis en los pacientes trasplantados y así contribuir a mantener su vigencia como tratamiento alternativo.

## **OBJETIVO**

Describir los aspectos técnicos, efectos favorables y el impacto en los parámetros de laboratorio de la fotoaféresis extracorpórea en pacientes con EICH con antecedentes de fracaso de trasplante alogénico de células madre.

## **CAPÍTULO I. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED**

### **1.1 Definición**

Es una complicación de los trasplantes, debido a la reacción de los linfocitos T maduros del donante (injerto) que están presentes junto a las células madre progenitoras infundidas, con los aloantígenos del hospedero (receptor) (7).

En la mayor parte de los casos la reacción está dada contra los antígenos de histocompatibilidad secundarios del receptor. Esta aparece cuando el receptor está en estado de inmunodepresión y es incapaz de rechazar las células del aloinjerto (7).

### **1.2. Prevalencia**

Anualmente, se realizan aproximadamente 25,000 TCPH alogénicos a nivel mundial, de estas cifras, el 40% de los receptores de trasplante con antígeno leucocitario humano (del inglés: HLA) idéntico y del 60% a 70% de los receptores de un TCPH con HLA no coincidente desarrollarán EICH, siendo el factor más importante para desencadenar EICH, la incompatibilidad entre el HLA del dador y el receptor, entre otras menos frecuentes se encuentran: la edad avanzada, injerto rico en linfocitos T (8).

La EICH constituye la mayor complicación no recidivante asociada con el TCPH alogénicas, ocurre en al menos en la mitad de los pacientes que son sometidos a esta terapia y puede inducir reacciones adversas graves que pueden conllevar a la muerte prematura (1, 9).

En EE. UU., según la CIBMTR (Centro para la investigación internacional de trasplantes de sangre y médula ósea) en el periodo 2018-2020, de un total de 4930 trasplantes alogénicos compatibles realizados en pacientes adultos (>18 años), se produjeron un total de 1584 muertes, de los cuales 262 muertes ocurrieron dentro de los 100 días de haberse realizado el trasplante, en un segundo grupo se produjeron 1322 muertes a los 100 días o después de los 100 días del trasplante; en ambos grupos la EICH también representó la cuarta causa de muerte (12%). Mientras tanto, en el caso de los trasplantes compatibles no relacionados realizados en adultos (>18 años), de un total de 9776 trasplantes, se produjeron 3684 muertes, de los cuales 814 ocurrieron dentro de los 100 días de haberse realizado el trasplante, en segundo grupo se produjeron 2870 muertes a los 100 días o después de los 100 días del trasplante; en ambos grupos la EICH también representó la cuarta causa de muerte (14% y 11%, respectivamente). En el caso de los trasplantes haploidénticos en adultos (>18 años), de un total de 4336 trasplantes, se produjeron 426 muertes dentro de los 100 días del trasplante, y 1207 a los 100 días o después de los 100 días del trasplante, en el grupo de los haploidénticos la EICH representó la tercera y cuarta causa de muerte, respectivamente (10).

La sangre de cordón umbilical y la de sangre periférica son las fuentes mayormente utilizadas para realizar los TCPH. Los trasplantes de sangre periférica representan más del 80% de trasplantes realizados en adultos en la actualidad. El trasplante de cordón umbilical se asocia a menor incidencia de EICH, pero mayores tasas de fracaso al trasplante (8).

Por décadas se han empleado altas dosis de corticoides, las cuales han permanecido como un pilar fundamental en el tratamiento de EICH en el 30% a 50% de los receptores que recibieron alotrasplantes, a pesar de ello la mitad de los pacientes que reciben esta terapia no demostrarán respuesta inicial e incluso <30% mostrará una respuesta duradera que sustente la retirada del tratamiento con glucocorticoides. Ante estos escenarios de falta de respuesta, progresión o la dependencia prolongada del tratamiento se define EICH refractaria a esteroides, la sobrevida es pobre, menos del 50% en los primeros 6 meses y la sobrevida después del fallo de respuesta a la segunda línea de terapia es menor del 30% (11).

Muchos agentes han demostrado mejoras en la respuesta en estas fases, pero ninguno ha mejorado la sobrevida (12).

### **1.3 Tipos de EICH**

Los tipos de EICH están basados en los criterios de la evaluación clínica detallada y de los órganos afectados (1).

#### **1.3.1 Enfermedad Injerto contra huésped aguda (EICHa)**

Tradicionalmente, se define cuando desarrolla dentro de los 100 primeros días del trasplante, se presenta en aproximadamente 40% de los receptores de alotrasplantes, aunque estas cifras varían considerablemente por factores de riesgo, como, por ejemplo: el tipo de profilaxis para EICH empleada. Sin una profilaxis efectiva es casi inevitable y frecuente las complicaciones deletéreas, al menos en: los

trasplantes compatibles no relacionados y relacionados no compatibles, pacientes de edad avanzada, uso de injertos de donantes mujeres para donantes varones, aloinmunización previa del donante, uso de células progenitoras de médula ósea y receptores seropositivos para citomegalovirus (13).

Según Hildegard et al. (2018), evaluó casos de EICHa entre el 1990 y 2015, encontró una disminución progresiva de la incidencia de EICHa, entre 1990 y 2015. Entre los años de 1990 y 1995, la incidencia de EICHa estaba alrededor de 40%, de 1996 a 2000, se redujo a 37%, de 2001 a 2005 se redujo a 31%, de 2006 a 2010 se redujo a 29% y de 2010 a 2015 se redujo a 28%. También se evaluó la supervivencia de los pacientes después del EICHa II-IV a los 36 meses, aumentó significativamente de 39% a 40%, 43% y 45% después del TCPH en los periodos de estudio. Estos cambios pueden deberse a las recientes mejoras introducidas en la profilaxis para EICH, tipificación del HLA, selección del donante, tratamiento y cuidados en el soporte (14).

Las manifestaciones clínicas del EICHa son las siguientes: reacción eritematosa de la piel, enfermedad colestásica del hígado y disfunción gastrointestinal. Los síndromes pueden variar desde condiciones leves, autolimitantes a serias y desórdenes fatales. El diagnóstico y estadiaje de EICHa debe ser establecido mediante la biopsia del órgano final afectado, por lo general el blanco de la respuesta inmune en EICHa son las células epiteliales, basales y suprabasales de la epidermis, el epitelio intestinal, y el epitelio del ducto biliar (11, 13).

Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA, American Society for Apheresis) en el 2019, el uso de FEC en EICHa tiene grado de recomendación 1C, categoría II. (Ver anexo 1) (1).

### **1.3.2 Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)**

La EICHc se desarrolla en aproximadamente 6%-80% después del TCPH. Se produce debido a la desregulación de las células T, B, células presentadoras de antígenos y células asesinas naturales que luego producirán esclerosis, inflamación, fibrosis, y atrofia de los tejidos afectados. Las manifestaciones clínicas clásicas de esta entidad se expresan en piel, hígado, ojos, tracto gastrointestinal, pulmones, orofaringe, genitales y sistema musculoesquelético (1).

Aparece o persiste después de los 3 meses después del TCPH, es la complicación tardía que se presenta con mayor frecuencia. En niños, su incidencia es del 25%. La aparición de la EICH aguda es el predictor más importante en el desarrollo de EICHc, los pacientes con EICHc con compromiso único de piel e hígado tienen una evolución más favorable (15).

Según las recomendaciones de ASFA, en el 2019, el uso de FEC en EICHc tiene grado de recomendación 1B, categoría II. (Ver anexo 1) (1).

La evidencia científica no es suficiente para realizar FEC en la prevención de la EICHc (16).



### **1.3.3 Enfermedad Injerto contra huésped síndrome de superposición**

Es la presencia simultánea de EICHa con características de la EICHc, existe escasa literatura sobre esta condición (1).

## **CAPÍTULO II. LA FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA**

Los primeros estudios de investigación del uso de FEC se realizaron en el LCCT y el primer sistema de FEC, el cual fue en sistema *online* (UVAR, *Therakos*), fue aprobado en 1988 por Food and Drug Administration (FDA) seguido de múltiples aprobaciones en Europa y alrededor de todo el mundo. Aunque la FEC fue inicialmente desarrollada para su uso en LCCT, ha mostrado una eficacia prometedora en otras patologías tales como EICH después del trasplante de células progenitoras, Síndrome de Sézary, esclerosis múltiple, prevención y tratamiento de rechazo en los trasplantes de órganos sólidos, entre otras (17, 18).

### **2.1 Mecanismos para explicar las respuestas después de la FEC**

El efecto de la FEC, aunque no completamente dilucidado, se desencadena mediante los linfocitos NK y T tratados *ex vivo*, los cuales sufren apoptosis dentro de las 24 a 48 horas luego del procedimiento (19), mientras que los monocitos tratados parecen ser más resistentes que los linfocitos a la apoptosis, estos van hacia un proceso de diferenciación dentro de 2 días, logrando su diferenciación a células dendríticas (20) Por lo tanto, se resume que la FEC influye en modulación de una serie de respuestas inmunológicas como: inducir mayor diferenciación de las células dendríticas, alteraciones en poblaciones de linfocitos T helper, promueve la desregulación de las células B autorreactivas, genera cambio en la producción de citocinas de proinflamatorias a antiinflamatorias, promueve la exhibición de antígenos de linfocitos guiados hacia el blanco y la generación de varios linajes de células T reguladoras y supresión de linfocitos T citotóxicos (1).

Existen todavía varias interrogantes con respecto a la FEC, no se explica cómo la FEC se dirige selectivamente a las células T patógenas, sin inducir inmunosupresión sistémica. Cómo La FEC podría desencadenar tanto una respuesta inmunológica antitumoral y la tolerancia inmunológica sigue siendo una pregunta abierta. Por promover la tolerancia inmunológica y simultáneamente evitar la inmunosupresión sistémica, la FEC podría reducir EICH y permitir una reducción de otros inmunosupresores (17).

## **2.2 Aspectos técnicos de la fotoaféresis extracorpórea**

Independientemente de los diferentes métodos de FEC se siguen los siguientes pasos:

- a) Leucoféresis, baja la recolección de células mononucleares de sangre periférica mediante una aféresis y se obtiene un concentrado de células mononucleares (“*buffy coat*”) en un pequeño volumen (100 a 300 ml) en un tiempo aproximado de dos horas.
- b) Adición de psoraleno (8-MOP), un fármaco fotoactivador, directamente al producto mononuclear recolectado, a una concentración de 20 µg/ml.
- c) Fotoactivación mediante la incubación *ex vivo* de células mononucleares con psoraleno (8-MOP) en una bolsa con permeabilidad a la radiación ultravioleta A y se expone a la radiación UVA a una dosis total de 2 Julios /cm<sup>2</sup> (320-400 nm.) en un tiempo aproximado de 15 min.
- d) Reinfusión, posteriormente se infunde el concentrado al paciente (16).

### 2.2.1 Sistemas de procesamiento

Existen 2 metodologías para llevar a cabo la fotoaféresis;

#### **Sistema *Offline*: (Dos pasos)**

En este sistema el producto del *buffy coat* colectado por la máquina de aféresis es luego llevado a una cámara UV y luego se le añade el 8-metoxaleno, donde las células mononucleares colectadas son irradiadas por la luz UVA y luego de este proceso son reinfundidas al paciente (21).

Cuando se usa filtros de bacterias en los puertos de infusión para anticoagulante y solución salina y además la infusión del fotoactivador se realiza en una cámara de flujo laminar, puede considerarse un sistema cerrado, si no se usa filtros de bacterias ni cámara de flujo laminar, debe considerarse sistema abierto (16).

#### **Sistema *Online*: (Un paso)**

En esta metodología, el 8-metoxaleno es directamente añadido a la fracción de *buffy coat* separada por la máquina y que luego circulará en la cámara plástica de fotoactivación donde serán expuestas a la radiación UVA y luego reinfundidas al paciente. El sistema CELLEX® es considerado un sistema *online* abierto pues, no cuenta en los puertos para la infusión del citrato y del anticoagulante con filtros para bacterias (16).

Es la única metodología aprobada para fotoaféresis por FDA y CE (18).

Los sistemas abiertos y cerrados para FEC no altera la eficacia del tratamiento, sin embargo, este concepto de “sistema abierto” explica la posible exposición del producto sanguíneo a la contaminación por bacterias dada su exposición al medio ambiente (16).

### **2.2.2 Tecnologías de los separadores celulares**

Las bases tecnológicas de la separación celular en las técnicas de aféresis es la centrifugación, la cual puede ser clasificada en: a) centrifugación de flujo intermitente, b) centrifugación de flujo continuo.

El equipo extrae la capa leucocitaria del paciente a partir de la sangre enriquecida con leucocitos en un proceso de centrifugación continua o intermitente (discontinua) y realiza el retorno de la sangre de forma simultánea, este proceso requiere 2 accesos venosos (modalidad doble aguja), cuando solo cuenta con un acceso venoso (modalidad aguja única) el retorno de la sangre se realiza de forma intermitente o discontinua (22).

### **2.2.3 Accesos venosos**

La FEC toma varias horas y es un tratamiento de larga duración, los pacientes suelen llevar este tratamiento por semanas o meses. Para el acceso periférico se usa agujas venosas (calibre 17 de entrada y 17-19 de retorno), es el accesorio más recomendable para evitar el uso de catéter dada su asociación a infecciones. En pacientes que tienen un catéter venoso central (CVC), este puede utilizarse para la entrada y el retorno de la sangre. Un CVC de doble luz en subclavia o yugular puede ser usado (de 7-10 French para niños y de 12-14 French para adultos), proveen un flujo adecuado de 2-5 ml/kg/min (23).

#### **2.2.4 Criterios mínimos analíticos para iniciar el tratamiento**

Antes de iniciar la FEC, se recomienda al menos de  $1 \times 10^9/L$  de leucocitos en la sangre periférica o un recuento de células mononucleares mínimo de  $200 \times 10^6$  células/L, plaquetas  $>20 \times 10^9/L$ , hematocrito superior a 27%, en sistemas *online*, para sistemas *offline* este criterio se sustituye por el criterio del estado general del paciente, considerando la tolerancia al volumen extracorpóreo (VEC) (16, 24, 25).

#### **2.2.5 Tiempo de procesamiento**

Los tiempos de procesamiento varían acorde a la metodología utilizada, en los sistemas *online* que utilizan doble punción, los procedimientos tienen una media de 100 minutos, cuando se utiliza la modalidad aguja única, una media de 120 minutos y en el caso de los equipos UVAR XTS la media está alrededor de 170 minutos (16).

En los sistemas *offline* la media de procesamiento depende de la cantidad de volemia a procesar, que por lo general es de 1 a 2 volúmenes, lo cual conlleva a un tiempo de procesamiento de 180-200 minutos (16).

#### **2.2.6 Volumen procesado**

El volumen estándar procesado en pacientes adultos es de 1500 ml cuando se usa el sistema *online*, en caso de utilizar el sistema *offline* el volumen a procesar es de 1 a 2 volemias, caso de pacientes pediátricos se ajustará el volumen considerando que el volumen extracorpóreo no supere al 15%, si superará este valor, es conveniente realizar un cebado sanguíneo (16).

### **2.2.7 Volumen del producto**

El volumen obtenido del producto que luego será llevado a la cámara de fotoactivación puede variar en los diferentes equipos de fotoaféresis entre 100 y 300 ml (16).

### **2.2.8 Fotoactivación**

El *buffy coat* colectado, es mezclado con 20ug/ml de 8-metoxaleno y luego esta mezcla es irradiada por 10-12 minutos usando luz UVA con una exposición aproximada de 2 J/cm<sup>2</sup> (26). Para el caso de los niños, este *buffy coat* obtenido es tratado con 8-metoxaleno hasta una concentración final de 34mg/100ml (sistema *online*) y una concentración de 20mg/100ml (sistema *offline*) es recomendado (27). En la actualidad, la fórmula líquida intravenosa de 8-metoxaleno (Uvadex) es la única licenciada para su uso en sistema *online* (28).

### **2.2.9 Cebado sanguíneo**

Un alto volumen extracorpóreo posee un riesgo para hipotensión, particularmente en niños. El cebado sanguíneo reduce significativamente este riesgo y es recomendado en pacientes con bajo peso. Este procedimiento debe contar con un procedimiento operativo estándar en cada centro (24).

El equipo Therakos Cellex utiliza volúmenes más pequeños de fluidos y regímenes de cebado para permitir su uso en pacientes pediátricos. El factor limitante es el volumen circulante extracorpóreo alrededor de 15% (28).

### 2.2.10 Control de calidad y validación

Para los productos de fotoaféresis obtenidos de sistemas *offline* deben realizarse la búsqueda de bacterias aerobias, anaerobias y hongos, antes de realizarse la reinfusión, acorde a las guías europeas de manipulación mínima de células (Directiva 2006/86/CE; Reglamento 1394/2007/CE) en los procedimientos *offline*. Además, debe realizarse pruebas funcionales, para la validación del producto de aféresis colectado, el cual requiere evidenciar la presencia de al menos  $1 \times 10^7$  linfocitos/kg (según Bertani et al.). Este número de linfocitos no viables debe ser determinado mediante el uso de 7-AAD (7-aminoactinomicina) detectoras de CD3+. Esta evaluación debe realizarse dentro de las 72 a 96 horas después de finalizado el tratamiento de FEC (26). Según Bertani et al., en su estudio encontró un porcentaje de linfocitos 7-AAD positivo del 50% (29).

Pierelli (2017), en una encuesta realizada a diferentes centros de trasplantes acreditados por Italian Group for Bone Marrow Transfusión (GITMO), encontró que el 50% (11) estaban de acuerdo en realizar las pruebas microbiológicas y funcionales al producto de fotoaféresis, el 37% (8) estuvo parcialmente de acuerdo y el 13% (4) estuvieron en desacuerdo, ellos no realizan control de calidad a los productos obtenidos de manera *offline* (25).

El número mínimo de células a tratar con cada FEC es uno de los mayores desafíos de la estandarización del tratamiento, sea un número mínimo de células a ser tratadas o una cantidad de volumen de sangre para la obtención de la capa mononuclear. En los valores desde  $3,3 \times 10^8$  (mini



FEC) hasta  $2,8 \times 10^9$  se reportó respuesta clínica; sin embargo, no existe ningún trabajo que demuestre que las respuestas clínicas se relacionen con la cantidad de linfocitos tratados y reinfundidos (29).

## **2.2. 11 Alteraciones de los parámetros laboratoriales post FEC**

Según Gambichler (2021), observó en su estudio realizado en 172 pacientes que recibieron fotoaféresis, utilizando las máquinas UVAR XTS Y CELLEX, encontró que existía una disminución estadísticamente significativa en eritrocitos, hemoglobina y leucocitos cuando se compararon con los valores obtenidos como línea de base antes del inicio del tratamiento FEC y los valores obtenidos después de un procedimiento FEC, la disminución de estos valores persistió después de los 3, 6, 9 y 12 meses. Una disminución patológica significativa se observó en los valores de hemoglobina después del tercer y sexto mes, 26.4% y 25.2%, respectivamente. El volumen corpuscular medio, así como el hematocrito, se encontraron significativamente disminuidos en los meses 3, 6, 9 y 12 cuando se compararon con los valores antes del inicio de FEC ( $p < 0.05$ ). Después de los meses 9 y 12 se halló una disminución significativa en los valores de linfocitos absolutos cuando se compararon con los valores tomados como línea de base. Se observó una disminución del recuento de plaquetas después del día 2 del primer ciclo de FEC ( $p < 0.05$ ) (30). Otras anormalidades laboratoriales fueron encontradas por Kuhn (2019), en su estudio realizado en 123 pacientes que recibieron FEC, de los cuales el 76.6% fueron pacientes con EICH, estudio en el

que se halló que al año de tratamiento FEC la incidencia acumulada de anemia por deficiencia de hierro (ADH) fue de 24.1%, a los 5 años halló una incidencia acumulada de ADH de 68.3%. Se estimó que la disminución de la hemoglobina es de 0.17 g/dl por cada 10 sesiones. Constituyéndose en un factor de riesgo para el desarrollo de ADH según el estudio, fue el número de sesiones de FEC (31). Por otro lado, Sanford (2018), realizó un estudio en 35 pacientes que recibieron FEC por un periodo de 9 años, los procedimientos fueron realizados tanto en UVAR XTS y Cellex, encontrando que los valores iniciales de hemoglobina fueron de 9.8 a 15.9 g/dl y en los pacientes que recibieron de 4 a 327 procedimientos FEC (frecuencia: 2 días cada 2 semanas), 28 de ellos disminuyeron los valores de hemoglobina de 0.8 g/dl a 6 g/dl durante el tratamiento. Un total de 17 pacientes cumplieron criterios para el diagnóstico de ADH, los valores encontrados fueron: hierro sérico, media=51 ug/dl (rango de referencia, 30-165 ug/dl), saturación de transferrina, media=11.4% (rango de referencia, 16%-60%) y los valores de ferritina, media=17.9 ng/ml (rango de referencia, 30-330 ng/dl). La incidencia de ADH fue de 49%. El autor concluye que la aparición de ADH en pacientes que reciben tratamiento con FEC se debe probablemente a la pérdida de sangre en los equipos de FEC debido a que no hay un retorno completo de los volúmenes sanguíneos al final del procedimiento (32). En un estudio retrospectivo realizado por Moosavi (2020), en 34 pacientes que fueron evaluados por un periodo de 4 años, 21 de ellos realizaron FEC con la máquina Cellex y 13 utilizaron UVAR

XTS, entre los cuales 19 fueron mujeres y 15 fueron varones. Durante el periodo de estudio, los pacientes recibieron de 2 a 89 FEC. Del total de pacientes, 27 (79%) desarrollaron anemia, definida como  $<12.9$  g/dl en hombres y  $<11.4$  g/dl en mujeres. Del total, 19 (56.4%) fueron diagnosticados como ADH. Cuando se evaluaron solo a los pacientes que desarrollaron ADH según la maquina FEC utilizada, se observó que los pacientes tratados con Cellex experimentaron una caída del valor de hemoglobina mayor comparada con los valores encontrados en pacientes tratados con UVAR XTS, (3.3 g/dl vs. 2.0 g/dl;  $p=0.04$ , respectivamente). Cuando se evaluaron los grupos de pacientes con EICH junto a los pacientes con Síndrome de Bronquiolitis obliterante comparados con el grupo de pacientes de linfoma de células t cutáneo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la caída del valor de la hemoglobina, al menos en el grupo Cellex, ( $p=0.03$ ). Los pacientes anémicos tratados semanalmente experimentaron una caída más grande de la hemoglobina comparado con los pacientes anémicos tratados menos frecuentemente, (2.6 vs. 1.2 g/dl,  $p=0.004$ ). Se halló que el volumen residual en los equipos Cellex es de 50ml (40-60 ml). Según el autor, la etiología de esta anemia es probablemente el volumen de sangre residual en el equipo descartable al finalizar el procedimiento asociado a la frecuencia del tratamiento. Según los esquemas de tratamiento se puede calcular la perdida sanguínea aproximadamente de 720 a 1120 (45-70 ml/procedimiento x 16 procedimientos) en el curso de 8 semanas de terapia para pacientes con EICH. Sin embargo, según el esquema de

tratamiento para los pacientes LCTC la pérdida sanguínea estaría estimada en 360 a 560 ml (45-70ml/procedimiento x 8 procedimientos) (33).

Según lo dado a conocer con estudios recientes acerca de los efectos adversos del tratamiento de FEC, estos efectos adversos se encontrarían relacionadas con el volumen residual que queda retenido en equipo descartable, en el caso de UVAR XTS, el volumen residual es de 150 ml (32) y en el caso de los equipos Cellex es de aproximadamente 50 ml., esta pérdida necesita ser monitoreada según la frecuencia de las sesiones FEC para prevenir la aparición de ADH, así también cada cierto intervalo de tiempo debe monitorearse la reservas de hierro a fin de brindar un tratamiento oportuno evitando el incremento del requerimiento de transfusiones de sangre en pacientes con EICH que llevan un tratamiento de 2 sesiones FEC por semana, lo constituye un factor de riesgo para ADH.

## **CAPÍTULO III. USO Y EFECTIVIDAD DE LA FEC EN TRATAMIENTO DE EICH**

A pesar de que en los últimos años se ha visto mejoras en la prevención del EICH y de los tratamientos farmacológicos, así como de las tecnologías en la manipulación de injertos, sin embargo, la EICH sigue representando la mayor causa de morbilidad y mortalidad incapacitante después del TCPH (34).

El tratamiento convencional o de primera línea para la EICH, tanto para EICH aguda como crónica, se basa en la administración de fármacos inmunosupresores, principalmente corticoides, pero se observa una toxicidad significativa y un creciente número de pacientes desarrollan refractariedad, dependencia o intolerancia a los inmunosupresores (1, 11, 35).

El 50%-60% de los pacientes responden al tratamiento convencional o de primera línea y la mayoría requiere un tratamiento de rescate o de segunda línea (34).

### **3.1. Prevención de la EICH**

Considerando las importantes tasas de EICH a pesar de la profilaxis, las nuevas estrategias de prevención están altamente justificadas. La FEC, que es una terapia inmunomoduladora sería una muy buena candidata. Hoy en día, no hay pruebas definitivas que apoyen el uso de la FEC para prevenir la aparición de la EICH (34).

A continuación, se detallan diversos estudios que evidencian la efectividad del uso de FEC, la cual está siendo considerada bajo los parámetros de: (a) Disminución del uso de corticoides al iniciar el tratamiento con FEC (16, 36), (b) Respuestas globales, parcial y completa (16, 37, 38), (c) Mejoría clínica y (d) Sobrevida (39).

Asimismo, la población en los diferentes estudios denominada como esteroides dependientes o corticorefractarios, es la población en la que se determinó el fracaso terapéutico, debido a la resistencia al tratamiento con esteroides (Tratamiento considerado de primera línea en la EICH).

### **3.2. Uso y efectividad de FEC en tratamiento de EICHa**

Varios estudios de tipo retrospectivos y prospectivos en adultos y niños reportan tasas de respuestas globales superiores en EICHa cutánea, comparándola con las tasas obtenidas en EICHa hepática o gastrointestinal, lo cual permitió una disminución del uso de corticoides en los primeros 30 días de inicio del tratamiento FEC. Una de las variables influyentes en la respuesta global y de supervivencia, fue el grado de compromiso del EICHa (16).

Las ventajas del FEC conocidas hasta la actualidad aún no permiten establecer su uso como tratamiento de primera, segunda o tercera línea en el EICHa. Considerando que el tratamiento con esteroides y otras drogas inmunosupresoras están asociadas con alto riesgo de mortalidad relacionada a las infecciones (40); la FEC, sin embargo, ofrece ventajas, ya que cumple un papel inmunomodulador más que inmunosupresor, por lo que parece asociarse con menor frecuencia a complicaciones infecciosas, lo cual la convierte en candidata al tratamiento de primera línea (16); Según Niittyvuopio, en su investigación realizada en 52 pacientes con EICHa con fracaso terapéutico (refractario o esteroides dependientes) tratados con FEC como tratamiento de segunda línea (n=41), encontraron las siguientes tasas de respuestas globales, solo tratamiento con FEC, 83%; con tratamiento FEC y droga

inmunosupresora, 56% y para FEC empleada como tratamiento de tercera línea fue 27% (n=11) (37), lo cual sugiere que el tratamiento con FEC iniciado precozmente presenta mejores resultados.

Según, Sakella, evaluó a 21 pacientes diagnosticados con EICHa de grado III y IV, refractarios (N=12) o dependientes (N=7) a esteroides, tratados con FEC como terapia de segunda línea. Para el estudio, cuando la progresión a EICHa se observó después de al menos 3 días o falta de respuesta después de al menos 7 días de tratamiento con corticosteroides (2 mg/kg/día) se consideraron refractarios a los esteroides. El 84% de los pacientes presentó respuesta parcial (15) o completa (1) a FEC. El promedio de sesiones de FEC fue 14 (7-20); no hubo eventos adversos relacionados (38).

Según ASFA, la respuesta global para EICHa varía de 52%-100%, con repuestas de 66-100% para piel, 40-83% para tracto gastrointestinal y 27-71% para el hígado (1).

Según la guía emitida por el European dermatology fórum, 2020. En general, las medianas halladas para la respuesta completa y respuesta parcial de las manifestaciones cutáneas en pacientes con EICHa fueron del 75% (rango:0-100%), mientras que las medianas halladas para el involucramiento hepático fueron de 47% (rango: 0-100%), y las medianas halladas para las manifestaciones gastrointestinales fue de 58% (rango:0-100%). En general se reportó una excelente tolerancia dado los efectos colaterales observados, solo se encontraron los de tipo leve que fueron reversibles como las caídas

temporales en los recuentos celulares sanguíneos después de los primeros cursos de FEC (18).

Según Pierelli, en su revisión sistemática de la literatura acerca de FEC en pacientes con EICHa, revisó 11 reportes sobre el uso de FEC en 293 pacientes con EICHa, encontrando una respuesta global al tratamiento de 81% para piel (218/268), 66% para el hígado (80/121) y 62% para el compromiso del tracto gastrointestinal (78/124). Se encontró respuesta completa en pacientes con EICHa de piel e hígado en el 76% y 66%, respectivamente. Reportó una sobrevida a 2 años en el 85% de pacientes con EICHa en grado II a IV, resistentes a esteroides, tratados con FEC Vs. Sobrevida a 2 años en 57% de pacientes que respondieron a la primera línea de tratamiento con esteroides. No hubo efectos colaterales relevantes reportados en los estudios revisados (39).

En una encuesta realizada por Pierelli (2017) a centros acreditados por GITMO, que cuentan con un programa de trasplante alogénico, reportó que la FEC es utilizado tanto en adultos como en niños con EICHa cortico refractarios. Los mejores resultados fueron esperados en pacientes con involucramiento de piel, mientras que cuando existe involucramiento visceral, la eficacia es menos definida. De los 24 centros encuestados, 15 (63%) respondió que la FEC está recomendada en el uso de EICHa, 8 (33%) reportaron un acuerdo parcial respecto al uso de la FEC en EICHa y 01 (4%) centro respondió no estar de acuerdo con el uso de la FEC (25).

En general, la FEC proporciona una mayor tasa de respuesta y de sobrevida que las terapias alternativas. Sin embargo, la superioridad de la FEC sobre otras terapias no se puede afirmar con certeza, debido a la falta de ensayos aleatorios



controlados. Los estudios aleatorizados controlados son cruciales para determinar el momento óptimo de la iniciación y la estandarización de un programa de tratamiento para los pacientes con EICHa (16).

### **3.3. Uso y efectividad de FEC en tratamiento de EICHc**

Goldeman (2018), encontró que 83 pacientes con EICHc refractaria con una mediana de 2 tratamientos previos recibieron FEC bajo el esquema de 2 sesiones semanales por 4 semanas y posteriormente dos sesiones quincenales durante 8 semanas, alcanzaron mejoría clínica, el 62% y una respuesta global de 43.5%. También encontró asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento de FEC y la reducción en la dosis de los corticoides. En el modelo de regresión logística realizado no encontró factores de riesgos asociados, los factores de riesgo no asociados fueron: bilirrubina, recuento de plaquetas y tiempo del trasplante (36). La respuesta máxima para EICHc se da en 2-6 meses de tratamiento. Muchas guías y consensos direccionan el uso de la FEC en EICHc como tratamiento de segunda línea para pacientes con EICHc corticorefractarios. Lo cual resulta importante dado los efectos colaterales del uso a largo plazo de los corticoides (1). En una encuesta realizada por Pierelli (2017) a centros acreditados por GITMO, que cuentan con programa de trasplante alogénico, reportó que la FEC es segura y es utilizada tanto en adultos como en niños con EICHc corticorefractarios como dependiente de esteroides independientemente de la extensión de la enfermedad y la severidad. El 100% de los centros encuestados estuvieron de acuerdo con el uso de la FEC en EICHc (25).

Verdú-Amorós, realizó un estudio en 14 pacientes entre 01 y 17 años con una mediana de peso de 20 kilos (8-53 kilos) a quienes se realizaron un total 703 mini FEC, la mediana de procedimientos/paciente fue de 35 (8-129) y una mediana de duración de 11 meses (1.4-28.5 meses). Como resultado de su estudio concluyó que el mini FEC fue bien tolerado en todos los pacientes, ocurrieron 4 eventos de reacciones adversas en 3 pacientes, y 2 de ellas fueron relacionadas al procedimiento. Se obtuvieron respuestas parcial o completa en 10 pacientes, en 7 pacientes se discontinuó el uso de esteroides y en 3 pacientes se redujo la dosis de esteroides. La respuesta global fue de 69% (41).

Jagasia et al., realizó un estudio prospectivo aleatorizado, que investigó el uso de FEC como terapia de primera línea en EICHc, basado en los criterios de consenso NIH de 2015 para el diagnóstico y evaluación de la respuesta; comparó el uso de FEC en pacientes con EICHc junto al uso del tratamiento estándar (Corticoesteroides y ciclosporina A/tacrolimus) Vs. Uso de tratamiento estándar únicamente. Las tasas de respuestas evaluadas en términos de respuestas completas y parciales, a las 28 semanas de tratamiento, fueron 74,1 % (FEC + Estándar) frente a 60,9 % (Estándar) (42). Debido al uso de inmunosupresores combinados para el tratamiento del EICHc y su riesgo incrementado de los efectos colaterales que pudieran ocurrir por el tratamiento largo y además promueven el incremento de las infecciones. Se necesitan estrategias y nuevos tratamientos teniendo en cuenta sus tasas de respuestas que van de 20% a 70% en el caso de la FEC (13).

Acorde a los protocolos de la Sociedad Americana de aféresis, la respuesta inicial esperada puede esperarse en las dos a tres semanas después del

tratamiento (1). Mientras que la respuesta máxima a menudo ocurre después de 6-8 semanas, si durante este tipo no se evidencian mejoras, la terapia de FEC probablemente no resultará exitosa (28).

### **3.4 Contraindicaciones de FEC**

Estas condiciones constituyen contraindicaciones para el tratamiento con FEC: condición respiratoria o circulatoria estable, sensibilidad conocida al 8-metoxaleno, fotosensibilidad conocida, afaquia, embarazo, conteos de leucocitos menores de  $1 \times 10^9/L$ , alteraciones de la coagulación o pacientes con esplenectomía (16, 24).

## **CONCLUSIONES**

1. El número mínimo de células a tratar con cada procedimiento FEC es uno de los mayores desafíos de la estandarización del tratamiento.
2. El uso de FEC en pacientes con diagnóstico de EICH es eficaz y segura, puede conllevar a eventos adversos que son leves y transitorios.
3. Las tasas de respuestas con el uso de FEC dependen del grado de severidad del EICH y del órgano específico comprometido, obteniéndose tasas de respuestas favorables en el EICH con compromiso cutáneo.
4. El uso de FEC como tratamiento de segunda línea en EICH puede causar disminución de los parámetros sanguíneos, tales como: recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos y del volumen corpuscular medio.
5. El uso de FEC como tratamiento de segunda línea en EICH puede causar anemia ferropénica asociada a la frecuencia de las sesiones de FEC, debido al volumen residual retenido en los equipos descartables al finalizar el procedimiento.

## REFERENCIAS

1. American Society for Apheresis. Guías sobre el uso de la Aféresis Terapéutica en la práctica clínica enfoque basado en la evidencia del Comité de Redacción de la Sociedad Americana de Aféresis. Revista de aféresis clínica. 2019; 34: p. 171-354. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jca.21705>
2. Cueto Sarmiento K, Enz P, Torre A, Cura M, Martínez M, Ferini G, et al. Desafíos terapéuticos en la enfermedad injerto contra huésped. Revista del hospital italiano. 2017 mayo; 37(2).
3. Chang-Qing X, Campbell KA, Clare-Salzler C. Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells. Curr Opin Organ Transplant. 2009 agosto; 14(4): p. 338-343. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mot.0b013e32832ce943>
4. Cho A, Jantschitsch J, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An overview. Frontiers in medicine. 2018; 5(236). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00236>
5. Fernández Granados S, Fernández Tagarro E, Ramírez Puga A, Guerra Rodríguez R, Auyanet Saavedra I, González Nuez S, et al. Fotoféresis extracorpórea y trasplante renal. Revista de la Sociedad Española de Nefrología. 2020; 40(6): p. 668-690. doi: 10.1016/j.nefro.2019.12.002
6. Ferri F. Ferri's Clinical Advisor 2023 Philadelphia: Elsevier; 2022.
7. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular 10 , editor. Barcelona: Elsevier; 2022.

8. Cowen E. Dermatología. In Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. Dermatología. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 810.
9. Rayasam A, Drobyski W. Translational Clinical Strategies for the Prevention of Gastrointestinal Tract Graft Versus Host Disease. *Frontiers in immunology*. 2021 noviembre; 12: p. 88. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779076>
10. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) in the US. Wisconsin; 2022. Disponible en. 2021 Agosto 22. Disponible en: <https://cibmtr.org/Files/Summary-Slides--Reports/The-US-Summary-Slides-2022-v3---web-version.pptx>
11. Martin P, Rizzo D, Wingard J, Ballen K, Curtin P, Cutler C, et al. First-and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Recomendaciones*. Seattle; American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2012. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005
12. Socié G, Vigouroux S, Yakoub-Agha I, Bay JO, Furst S, Bilger K, et al. A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHD. *Blood*. 2020 febrero; 129(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738625>
13. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 7th ed. Gewerbestrasse:

- Springer Open; 2020. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091673/>
14. Greinix H, Eikema DJ, Koster L, Penack O, Yakoub-Agha I, Montoto S, et al. Incidence of Acute Graft-Versus-Host Disease and Survival after Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation over Time: A Study from the Transplant Complications and Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Blood*. 2018 noviembre; 29. Disponible en:  
<https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/2120/261526/Incidence-of-Acute-Graft-Versus-Host-Disease-and>
15. Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R, Nelson. *Tratado de Pediatría*. 21st ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
16. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. *Fotoaféresis Extracorpórea en el tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor. Guía de Práctica Clínica*. Guía. Madrid : Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2019.
17. Lewalle P, Beguin Y. Extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease: Where we are now and where we are going! *Belg J Hematol*. 2018; 9(7): p. 254-265.
18. Knobler R, Arenberger P, Arun A, Assaf C, Bagot M, Berlin G, et al. European dermatology forum-updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020-part 1. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020; 34: p. 2693-2716. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1111/jdv.16890>

19. Arroyave C, Arango E, Zuleta J, Restrepo M, Lopera J, Zuluaga H, et al. FOTOFÉRESIS EXTRACORPOREA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA. Medellín: Hospital Pablo Tobón Uribe, Evaluación de tecnología en salud; 2021.
20. Hannani D, Gabert F, Laurin D, Sall M, Molens JP, Hequet O, et al. Photochemotherapy Induces the Apoptosis of Monocytes With Impairing Their Function. *Transfusion*. 2010; 89: p. 492-499. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3181c6ffd3>
21. Mohammadi S, Mohammadi A, Norooznezhad A, Heshmati F, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017 febrero; 56(3): p. 376-384. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.01.006>
22. Therakos Cellex. Manual del operador Sistema de Fotoaféresis Therakos Cellex. Version 5. ; 2017.
23. Schwede K, Nagel S, Simon JC, Ziemer M. How to perform extracorporeal photopheresis via port catheter. *Transfusion*. 2017; 57(11): p. 2567-2570. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/trf.14265>
24. Nygaard M, Wichert S, Berlin G, Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *European Journal of Hematology*. 2020; 104: p. 361-375. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.13381>



25. Pierelli L, Bosi A, Olivieri A. "Best practice" for extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease by Societa' Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo: a national survey to ascertain its degree of applicability. *Transfusion*. 2017; 00. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/trf.14400>
26. Berger M, Albani R, Sini B, Fagioli F. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion*. 2015 abril; 55(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/trf.12900>
27. Calore E, Marson P, Pillon M, Tumino M, Tison T, Mainardi C, et al. Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015 noviembre; 21(11): p. 1963-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.007>
28. Das-Gupta E, Shaw B, Malladi R, Gennery A, Bonney D, Taylor P, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone Marrow Transplantation*. 2014 junio; 49(1251-1258). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.106>
29. Bertani G, Santoleri L, Ferri U, Marengo P, Grillo G, Zucchetti E, et al. Response of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease to extracorporeal photopheresis correlates with the dose of CD3+ lymphocytes

- harvested during early treatment cycles. *Transfusion*. 2016 Febrero; 56(2): p. 505-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/trf.13369>
30. Gambichler T, Chatzipantazi M, Stranzenbach R, Feldkamp A, Susok L. Impact of extracorporeal photopheresis on blood and coagulation parameters. *Dermatologic Therapy*. 2022; 35. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dth.15366>
31. Kuhn A, Bartoo G, Dierkhising R, Mara K, Winters J, Patnaik M, et al. Iron deficiency anemia associated with extracorporeal photopheresis: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2019 agosto;: p. 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jca.21744>
32. Sanford K, Anderson J, Roseff S, McPherson R. Iron Deficiency Anemia in Patients Undergoing Extracorporeal Photopheresis for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Science*. 2022 mayo; 35(5). doi:10.1002/jca.21744
33. Moosavi M, Goodman A, Duncan A, Stowell S, Waller E, Roback J, et al. Development of iron deficiency anemia in patients undergoing extracorporeal photopheresis: Comparison of the UVAR and CELLEX instruments. *Journal Clinical of Apheresis*. 2020 febrero; 36(1). doi: 10.1002/jca.21836
34. Drexler B, Buser A, Infanti L, Stehle G, Halter J, Holbro A. Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2020 mayo; 47. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jca.21836>
35. Zeiser R, Polvorelli N, Ram R, Hashmi S, Chakraverty R, Moritz J, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease.

The New England Journal of Medicine. 2021 julio; 38(3). Disponible en:  
<https://doi.org/gng5t6>

36. Gandelman J, Song J, Chen H, Engelhardt B, Chen YB, Clark W, et al. A prospective Trial of Extracorporeal Photopheresis for Chronic Graft-versus-Host Disease Reveals Significant Disease Response and No Association with Frequency of Regulatory T Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018; 24: p. 2373-2380. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.035>
37. Niittyvuopio R, Juvonen E, Heiskanen J, Lindstrom V, Nihtinen A, Sahlstedt L, et al. Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: a single-center experience. *Transfusion*. 2018 Agosto; 58(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/trf.14649>
38. Sakellari I, Gavriilaki E, Batsis I, Mallouri D, Panteliadou AK, Lazaridou A, et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *Journal of Clinical Apheresis*. 2018 agosto; 33: p. 654-660.
39. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Tr. *Transfusion*. 2013 enero; 53(10): p. 2340-2352. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/trf.12059>

40. Garcia-Cadenas I, Rivera I, Martino R, Esquirol A, Barba P, Novelli S, et al. Patterns of infection and infection-related mortality in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2017; 52: p. 107-113.
41. Verdú-Amorós J, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Schulz A, Strauss G, Bein G, et al. MIni photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion*. 2018 Noviembre; 58(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/trf.14880>
- 42 Jagasia M, Scheid C, Socié G, Ayuketang F, Tischer J, Donato M, et al. Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood advances*. 2019 julio; 3(14). Disponible en: <https://doi.org/10.1182%2Fbloodadvances.2019000145>

## ANEXOS 1

**Tabla 1.** Definiciones de las categorías en Aféresis Terapéutica

Categoría	Descripción
I	Desórdenes para los cuales la aféresis es aceptada como primera línea de terapia, tanto como tratamiento único o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
II	Desórdenes para los cuales la aféresis es aceptada como segunda línea de terapia, tanto como tratamiento único o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
III	El rol óptimo de la aféresis no está establecido. La toma de decisiones debería ser individualizadas.
IV	Desórdenes en los cuales la evidencia publicada demuestra o sugiere que la aféresis puede ser inefectiva o dañina. Es deseable la aprobación de la JRI si el tratamiento de aféresis es realizado bajo estas circunstancias.

**Nota.** JRI=Junta de Revisión Institucional. Tomado de ASFA (1).

## Anexo 2

**Tabla 2.** Características técnicas de la Fotoaféresis

Características técnicas de la Fotoaféresis		
<b>Metodología</b>	Un paso (*): Cellex UVAR XTS	Dos pasos: COBE Spectra e irradiador UVA
<b>Fases</b>	Leucoaféresis Adición de psoralesno Fotoactivación Reinfusión (Realizados en el mismo equipo)	Leucoaféresis Adición de psoralesno Fotoactivación Reinfusión (Realizados en diferentes equipos)
<b>Tecnología de separación celular</b>	CFI* (colecta continua del buffy coat y flujo intermitente de retorno) Bowl de LATHAM  CFC**	CFC**
<b>Accesos venosos</b>	- Periférico	- Catéter
<b>Criterios analíticos para inicio de FEC</b>	Leucocitos: $\geq 1 \times 10^9/L$ Células mononucleares: $\geq 200 \times 10^6$ Plaquetas: $> 20 \times 10^9$ Hematocrito: $> 27\%$	
<b>Tiempo de procesamiento</b>	<b>Cellex</b> (doble aguja): 100min <b>Cellex</b> (aguja única): 120min <b>UVAR XTS</b> : 170 min	180-200 min
<b>Volumen procesado</b>	Adultos: 1500 ml Pediátricos: volumen a ajustar	1 o 2 volemias
<b>Volumen del producto</b>	100 – 300 ml	
<b>Control de calidad del producto</b>	Pruebas funcionales (7-AAD) y microbiológicas	
<b>Alteración de los parámetros laboratoriales post FEC</b>	<b>Parámetros hematológicos</b>	Disminución de recuentos celulares de: - Eritrocitos - Leucocitos - Linfocitos  Disminución de hemoglobina Disminución de VCM Disminución de hematocrito Disminución de ferritina y hierro sérico
	<b>Parámetros de la coagulación</b>	No se ha reportado alteración

**Nota.** \*CFI=Centrifugación de flujo intermitente. \*\*CFC=Centrifugación de flujo continuo.

Fuente: Elaboración propia.

**Anexo 3. Cambios en los parámetros sanguíneos y la coagulación después un ciclo de FEC (A-B) y después de múltiples procedimientos a partir de los 3-12 meses (C-F).**

Tiempo (Mediana)	Línea de Base antes de la primera FEC	Primer día después de la FEC	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Friedman-ANOVA/ Test Chi <sup>2</sup>
	A	B	C	D	E	F	Valor p (múltiples comparaciones)
<b>Eritrocitos</b> (4.2-5.4 Mio/ul)	4.6 (3.49-5.56)	4.46(3.50-5.7)	4.44(1.41-5.45)	4.49 (3.46-5.57)	4.55 (2.88-13.7)	4.54 (3.44-13.6)	=0.00013 (A vs. B-F)
<b>Hemoglobina (Hb)</b> (12-16 g/dl) <b>Hb disminuida</b> <b>No/Si</b> <b>&lt; 12 g/dl (mujeres)</b> <b>&lt; 14 g/dl (hombres)</b>	13.85 (9.9-17.2) 149/23 (86.6%/13.4%)	13.7 (9.90-16.9) -	13.20 (8.20-16.5) -	12.85 (8.5-16.9) 106/38 (73.6%/26.4%)	13.05 (7.9-16.9) -	12.7 (9.10-17.4) 83/28 (74.8%/25.2%)	<0.00001 (A vs. B-F) =0.00007 (A vs. D) =0.012 (A vs. F)
<b>Volumen corpuscular medio</b> (85-95 fl)	90.2 (75.9-101)	90.80 (76.9-100.3)	89.1 (75.2-107.4)	88.5 (65-105.1)	87.4 (65.1-107.3)	86.1 (63.8-106.4)	<0.00001 (A vs C-F)
<b>Hematocrito</b> (36%-46%)	41.65 (30.6-51.3)	40.85 (30-49.6)	39.65 (25.5-48.3)	39.15 (27.9-48.8)	39 (25.5-48)	38.45 (31.4-48)	<0.00001 (A vs C-F)
<b>Leucocitos</b> (4600-9500/ul)	7810 (3810-111,120)	7020 (3690-89,990)	7670 (3030-41,990)	7580 (2460-37,720)	7640 (1300-27,210)	6560 (1070-35,400)	=0.00001 (A vs. B-F)
<b>Linfocitos</b> (1000-4050/ul)	1530 (350-50.940)	1530 (740-50.000)	1470 (510-37.080)	1460 (390-29,660)	1330 (330-22,760)	1240 (290-1750)	=0.00086 (A vs. E,F)
<b>Plaquetas</b> (150,000-400,000/ul)	261,000 (92000-572,000)	230,000 (15,000-479,000)	270,000 (122,000-2,120,000)	254,000 (22,600-750,000)	261,000(101,000-818,000)	264,000 (134,000-619,000)	<0.00001 B vs. A,C-F
<b>Ratio Internacional Normalizado</b> (0.8-1.1)	0.99 (0.8-0.96)	1 (0.8-2.2)	1 (0.9-3.4)	1 (0.8-2.27)	1 (0.89-2.7)	1 (0.89-2.53)	=0.56
<b>Tiempo Parcial de Tromboplastina</b> (26-40s)	31.4 (22-66.5)	30.6 (22-56.4)	30.2 (21.5-58.5)	30.9 (23.6-59.1)	30.6 (20-61.3)	31 (21.5-54.6)	=0.82

Tomado de Gambichler et al. (30)