



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

UTILITAT DE LA FOTOAFÈRESI EXTRACORPÒRIA A LA PRÀCTICA MÈDICA HABITUAL

Experiència en el tractament de la malaltia del empelt contra receptor

Tesi doctoral presentada per

Marta Rodríguez Aliberas

per optar al grau de doctora

Director

David Valcárcel Ferreiras

Tutor

Francesc Bosch Albareda

Programa de Doctorat en Medicina

2021

It's not what you say, it's how you say it.
It's not what you do, it's how you do it
It's not what you learn, it's how you learn it
It's not what you think, it's how you're thinking

The more you live it's the more you learn

Dekker, Desmond "Live and learn (The more you live)".

Cançó. Trojan Records, 1971

Agraïments

Al meu director de tesi, David Valcárcel per deixar-se enredar en aquesta aventura, per compartir el seu coneixement, per tota la dedicació i per mantenir l'optimisme fins al final.

Al meu tutor, Francesc Bosch, per fer possible tirar endavant aquesta tesi.

A la meva mentora i amiga, Dolors Castellà per tot el m'ha ensenyat dins i fora del BST. La FEC va començar a les seves mans i va créixer amb el seu esforç i dedicació.

A la Mireia Olivé per la seva alegria, paciència i ajuda per organitzar-nos a tots plegats i fer més fàcil tot el procés.

Als pacients i a les seves famílies per confiar i compartir

A tot el personal tècnic, manteniment, transport, zeladors, auxiliar, administratiu, farmacèutic, biòleg, infermer i mèdic del Banc de Sang i Teixits i del l'Hospital Vall d'Hebron que fan realitat el programa de fotoafèresi extracorpòria

Als "maquinistes" amb els qui he compartit hores, dies, mesos i anys; sempre aprenent, i amb ganes de millorar. En especial a en David Gomez que ha tret ànima de fotògraf

Als meus mecenes de temps i suport: Marga Garreta, Enric Garcia Jesús Fernández, Rafa Parra i Enric Argelagués.

Al Ferran A. Rodríguez, el meu pare, per totes les eines i la revisió d'estil.

Als meus pares Roser i Ferran, per ensenyar-me a estimar, a fer servir els cinc sentits, a aprendre, a voler provar, a saber lluitar i a volar. Sou la meva inspiració.

A la meva germana Marina, per un amor sense filtres i per ser la perseverança personificada. I que ens ha alegrat la vida amb els "petit suisse" Kilian i Fèlix.

A la meva germana Clara, "the creative old soul" que m'impregna del "soul&music flow" des del primer moment que la vaig mirar al ulls.

A l'Igor, la meva certesa, amb qui camino, salto i volo de la mà, i que m'ha regalat una meravellosa família Moañesa.

A la Iria que m'ha cedit part del seu temps i m'ha donat l'impuls per aquest segon part.

A la Nerea, a qui vaig trobar en ruta i sense benzina, que ha omplert el tanc amb ciència, sentit del humor, energia imparabile i la seva gran amistat.

Al Jose Angulo per descobrir-me el "vacío fértil" que m'ha canviat la manera d'afrontar la vida.

Glossari i abreviatures

| | |
|---------------|---|
| 8-MOP | 8-metoxipsoralè |
| AABB | American Association of Blood Banking |
| ACD-A | Àcid cítric, citrat sòdic, dextrosa en formulació A |
| ACE | American Council on Extracorporeal Photoapheresis |
| AC:ST | Ràtio entre gotes d'anticoagulant (AC) i de sang total (ST) |
| ASFA | American Society for Apheresis |
| BST | Banc de Sang i Teixits |
| CDPA | Cèl·lules dendrítiques presentadores d'antígens |
| CMN | Cèl·lules mononucleades |
| CVC | Catèter venós central |
| EBMT | European Society of Blood and Marrow Transplantation |
| ECOG | Escala d'estat funcional de l'Eastern Cooperative Oncology Group |
| FDA | US Food and Drug Administration |
| FEC | Fotoafèresi extracorpòria, fotoimmunoquimioteràpia extracorpòria, |
| F | French, mesura pels accessos vasculars centrals |
| ATG | Globulina antitimocítica |
| GEA | Grupo Español de Aféresis |
| GETH | Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular |
| G | Gauge, mesura utilitzada pels accessos vasculars perifèrics |
| HLA | Human lymphocyte antigen |
| HUVH | Hospital Universitari Vall d'Hebron |
| Lansky | Escala del Lansky de l'estat funcional del pacient pediàtric |
| MECR | Malaltia de l'empelt contra el receptor |
| MECRa | Malaltia de l'empelt contra el receptor de tipus aguda |
| MECRc | Malaltia de l'empelt contra el receptor de tipus crònica |
| MO | Moll d'os |
| NIH | National Institutes of Health |
| OMS | Organització Mundial de la Salut |
| PICC | Catèter venós d'inserció perifèrica per via percutània |
| SCU | Sang de cordó umbilical |
| SP | Sang perifèrica |
| TGFβ | Factor de creixement transformador-β |
| UVA | Radiació ultraviolada tipus |

Símbols

| | |
|------------|-----------------------------|
| \bar{x} | Mitjana |
| m_d | Mediana |
| s | Desviació estàndard |
| RIQ | Rang interquartílic (Q3-Q1) |
| χ^2 | Xi quadrat |
| \pm | Més / menys |
| \geq | Superior o igual a |
| \leq | Inferior o igual a |
| \approx | Aproximadament |
| μ | Micro |
| f | Freqüència |
| N | Mida població |
| n | Mida mostra |
| p | Valor probabilitat |
| α | Alfa, error alfa |
| β | Beta, error beta |
| Σ | Sumatori |

Taules

| | |
|---|----|
| Taula 1. Indicacions d'ús clínic de la FEC segons les guies ASFA 2019 | 25 |
| Taula 2. Classificació de la MECR segons els NIH, 2014 | 27 |
| Taula 3. Factors de risc per a desenvolupar la MECR. | 31 |
| Taula 4. Tractament sistèmic de la MECR | 34 |
| Taula 5. Caracterització de la resposta al tractament amb FEC..... | 45 |
| Taula 6. Conceptes i càlculs associats a l'anàlisi cel·lular del producte obtingut | 48 |
| Taula 7. Anàlisi general descriptiu dels pacients. | 52 |
| Taula 8. Afectació i gravetat de la MECR a l'inici del tractament amb FEC | 53 |
| Taula 9. Línies terapèutiques prèvies a l'inici del tractament amb FEC. | 54 |
| Taula 10. Temps relacionats amb inici del tractament amb FEC..... | 55 |
| Taula 11. Paràmetres hematològics en sang perifèrica dels pacients a l'inici del tractament amb FEC. | 55 |
| Taula 12. Duració del tractament amb FEC i nombre de procediments realitzats en funció del tipus de MECR; el total de pacients i segons si son adults o pediàtrics. | 56 |
| Taula 13. Efectes secundaris associats al procediment tècnic de FEC | 58 |
| Taula 14. Característiques dels CVC utilitzats | 59 |
| Taula 15. Freqüència de les incidències en el total de CVC utilitzats durant el període de tractament amb FEC. | 60 |
| Taula 16. Relació de patògens causants de les infeccions registrades durant el període de tractament amb FEC. | 62 |
| Taula 17. Estat de resposta al tractament del total de pacients en el moment de màxima resposta parcial precoç, en la primera avaluació (20 procediments), en el moment de finalitzar el tractament amb FEC, i en el darrer seguiment. | 65 |
| Taula 18. Evolució de la resposta al tractament amb FEC en funció de l'estat dels pacients en l'avaluació post 20 procediments | 68 |
| Taula 19. Resposta al tractament en funció del tipus de MECR, moment del tractament amb FEC i de l'òrgan o teixit afectat. | 69 |

| | |
|--|-----|
| Taula 20. Anàlisi univariat de la resposta al tractament amb FEC. | 70 |
| Taula 21. Causes de la mort. | 71 |
| Taula 22. Característiques dels pacients limfopènics durant el tractament amb FEC | 72 |
| Taula 23. Anàlisi univariat de la supervivència global..... | 74 |
| Taula 24 Esquema del procediment i de la nomenclatura pels càlculs per l'anàlisi;..... | 76 |
| Taula 25. Dades sobre el pacient i el procediment d'afèresi..... | 77 |
| Taula 26. Dades sobre el producte recollit, posteriorment tractat i finalment infós..... | 78 |
| Taula 27. Dades sobre el procediment i el producte dels pacients amb xifra de leucòcits $1,0 \times 10^9/l$ en sang perifèrica. | 79 |
| Taula 28. Dades sobre el procediment i el producte dels pacients amb xifra de limfòcits $1,0 \times 10^9/l$ en sang perifèrica. | 80 |
| Taula 29. Comparació de la activitat segons els centres en un període de 3 anys previ (2012-2014) i posterior (2016-2018) a la descentralització de la FEC al BST..... | 84 |
| Taula annexa 1. MECR aguda: manifestacions clíniques i histològiques | 109 |
| Taula annexa 2. MECR aguda: estadiatge per òrgans. | 110 |
| Taula annexa 3. MECR aguda: gravetat global. | 110 |
| Taula annexa 4. MECR crònica: signes i símptomes | 111 |
| Taula annexa 5. MECR crònica: gradació segons les manifestacions per òrgan | 113 |
| Taula annexa 6. MECR crònica: gravetat global..... | 115 |
| Taula annexa 7. ECOG performance status score | 116 |
| Taula annexa 8. Lansky play-performance score. | 116 |
| Taula annexa 9. MECR aguda: classificació del grau i estadi màxim i al inici FEC pel que es va indicar FEC..... | 117 |
| Taula annexa 10. MECR crònica classificació del grau i estadi màxim de la MECR crònica pel que es va indicar FEC. | 118 |
| Taula annexa 11. Combinacions de tractament immunosupressor previ a inici FEC..... | 119 |

Figures

| | |
|--|----|
| Figura 1. Pasos del tractament amb FEC | 17 |
| Figura 2. Sistemes integrat CELLEX | 19 |
| Figura 3. Gràfica adaptada del VEC (ml) estimat segons l'hematòcrit (%) del pacient del manual del operador CELLEX | 21 |
| Figura 4. Fisiopatologia de la MECR aguda | 29 |
| Figura 5. Model fisiopatològic de la malaltia del empelt contra el receptor crònica | 30 |
| Figura 5. Diagrama del procés de selecció dels pacients inclosos en el estudi | 42 |
| Figura 6. Representació del algoritme de decisió sobre l'esquema terapèutic..... | 46 |
| Figura 7. Distribució de la duració en mesos tractament FEC en funció del tipus MECR i del tipus de pacient | 57 |
| Figura 8. Duració en mesos dels catèters venosos centrals utilitzats durant el tractament amb FEC i causa de la seva extracció..... | 61 |
| Figura 9. Incidència acumulada d'assoliment d'una primera resposta (p20) | 66 |
| Figura 10 Incidència acumulada d'assoliment de la resposta completa entre els pacients responedors abans de la primera avaluació | 67 |
| Figura 12. Supervivència lliure de malaltia (MECR) dels pacient que assoliren una resposta completa | 75 |
| Figura 14. Nombre de procediments anuals de FEC en el període 2009-2018..... | 82 |
| Figura 15. Distribució de la patologia per la que s'indicà el tractament amb FEC (2009-2018)..... | 83 |
| Figura 16. Nombre de pacients tractats entre 2009 -2018 en funció del centre d'origen del pacient..... | 84 |

Índex

| | |
|--|-----------|
| Resum | 12 |
| Abstract..... | 14 |
| 1 Introducció: antecedents i estat actual del tema..... | 16 |
| 1.1 Fotoafèresi extracorpòria (FEC)..... | 17 |
| 1.1.1 Definició, origen i desenvolupament | 17 |
| 1.1.2 Mecanisme d'acció de la fotoafèresi extracorpòria | 19 |
| 1.1.3 Aspectes tècnics de la fotoafèresi extracorpòria..... | 21 |
| 1.1.4 Efectes secundaris (23,30)..... | 23 |
| 1.1.5 Requeriments previs al tractament:..... | 24 |
| 1.1.6 Indicacions clíniques de la FEC | 24 |
| 1.2 Malaltia de l'empelt contra receptor (MECR) | 26 |
| 1.2.1 Definició, tipus i classificació de l'afectació i gravetat | 26 |
| 1.2.2 Fisiopatologia de la MECR..... | 27 |
| 1.2.3 Factors de risc pel desenvolupament de la MECR | 31 |
| 1.2.4 Incidència, mortalitat i supervivència de la MECR | 31 |
| 1.2.5 Tractament de la malaltia de l'empelt contra receptor | 32 |
| 1.3 La fotoafèresi extracorpòria en el tractament de la MECR | 35 |
| 2 Hipòtesi..... | 36 |
| 3 Objectius..... | 38 |
| 3.1 Objectiu primari | 39 |
| 3.2 Objectius secundaris | 39 |
| 4 Metodologia..... | 40 |
| 4.1 Tipus d'estudi | 41 |
| 4.2 Subjectes a estudi | 41 |
| 4.3 Procediment tècnic..... | 43 |
| 4.3.1 Sistema | 43 |
| 4.3.2 Volum sanguini a processar | 43 |
| 4.3.3 Selecció de components sanguinis | 43 |
| 4.3.4 Anticoagulació | 44 |
| 4.3.5 Accessos venosos..... | 44 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.4 | Avaluació de la resposta | 44 |
| 4.5 | Esquema terapèutic | 46 |
| 4.6 | Variables estudiades | 47 |
| 4.7 | Anàlisi i recollida de mostres biològiques | 47 |
| 4.8 | Anàlisi estadístic..... | 49 |
| 5 | Resultats..... | 50 |
| 5.1 | Característiques dels pacients i del tractament..... | 51 |
| 5.1.1 | Característiques dels pacients | 51 |
| 5.1.2 | Durada del tractament i anàlisi de les causes de la seva finalització..... | 56 |
| 5.2 | Seguretat..... | 57 |
| 5.2.1 | Durada del tractament i anàlisi de les causes de la seva finalització..... | 57 |
| 5.2.2 | Ús de catèter venós central (CVC)..... | 59 |
| 5.2.3 | Infeccions | 61 |
| 5.2.4 | Reaccions transfusionals | 63 |
| 5.3 | Resposta al tractament | 65 |
| 5.3.1 | Respostes inicials..... | 65 |
| 5.3.2 | Evolució segons avaluació de resposta post-20 procediments..... | 67 |
| 5.3.3 | Resposta global..... | 69 |
| 5.3.4 | Resposta en funció de l'òrgan afectat | 69 |
| 5.3.5 | Reducció de la dosi de corticosteroides (tractament de primera línia)..... | 69 |
| 5.3.6 | Anàlisi de factors relacionats amb la resposta al tractament | 70 |
| 5.4 | Supervivència..... | 71 |
| 5.4.1 | Supervivència global | 71 |
| 5.4.2 | Supervivència lliure de MEQR (SLM)..... | 75 |
| 5.4.3 | Recaiguda de la malaltia hematològica..... | 75 |
| 5.5 | Anàlisi del producte obtingut a cada procediments..... | 76 |
| 5.5.1 | Subanàlisi procediments $<1,0 \times 10^9/l$ leucòcits en sang perifèrica..... | 78 |
| 5.6 | Evolució de l'activitat de FEC al BST | 81 |
| 5.6.1 | Nombre de pacients tractats | 81 |
| 5.6.2 | Nombre de procediments realitzats..... | 82 |
| 5.6.3 | Indicacions de la FEC | 82 |
| 5.6.4 | Redistribució de l'activitat després de la descentralització..... | 83 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 6 | Discussió | 85 |
| 7 | Conclusions | 93 |
| 8 | Línies de futur | 95 |
| 9 | Bibliografia | 98 |
| 10 | Annexes | 108 |
| | Annex 1. Classificació i gradació de la MEQR aguda | 109 |
| | Annex 2. Estadiatge de la MEQR crònica de la NIH (2014)..... | 111 |
| | Annex 3. Escales d'estat funcional o qualitat de vida del pacient..... | 116 |
| | Annex 4. Taules detallades de resultats | 117 |

Resum

La fotoafèresi extracorpòria (FEC) combina un procediment de leucoafèresi amb l'administració directe a les cèl·lules recollides d'un fàrmac genotòxic fotoactiu que requereix irradiar-les amb llum ultraviolada abans de ser reinfoses al pacient. Es creu que el mecanisme d'acció és la inducció a gran escala de les cèl·lules dendrítiques presentadores d'antígens amb un efecte modulador del sistema immune. Aquest tractament, originalment aplicat al tractament de limfomes de cèl·lula T, s'utilitza en moltes patologies autoimmunes. La FEC es va implementar al Banc de Sang i Teixits (BST) al 2009, de forma centralitzada en el centre Vall d'Hebron. Des de llavors s'han tractat més de 200 pacients, s'ha ampliat el nombre de patologies tractades i s'ha descentralitzat als diversos centres del BST en hospitals amb serveis de transplantament.

L'objectiu d'aquest estudi és valorar la utilitat de la FEC en el tractament de pacients amb malaltia de l'empelt contra receptor (MECR), determinar-ne la seguretat, la resposta terapèutica, la supervivència i l'efectivitat segons les característiques dels pacients i del producte cel·lular infós, així com avaluar globalment la implementació del programa i la seva descentralització.

L'estudi inclou la revisió retrospectiva de 58 pacients pediàtrics i adults sotmesos a un trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques (TPH) que havien desenvolupat una MECR aguda o crònica tractada amb FEC entre març de 2009 i abril de 2017. L'esquema terapèutic consisteix en dos procediments setmanals durant quatre setmanes, seguit dos procediments en setmanes alternes i amb avaluació de la resposta al cap de 20 procediments. S'han analitzat dades demogràfiques, característiques físiques del pacient, dades clíniques i analítiques relacionades amb el TPH, la MECR i la FEC, tenint en compte el tractament previ i el concomitant, l'accés venós, els efectes adversos, el producte infós, la resposta clínica i el seguiment evolutiu. La FEC s'utilitzà com a tercera línia de tractament en el 59% dels pacients; s'inicià als 26 dies de mediana en els casos de MECR aguda i de 139 dies en la crònica. La duració mediana del tractament va ser de 6 mesos. La incidència acumulada de resposta va ser del 75% als 120 dies, amb una mitjana de 36 dies fins assolir una resposta parcial i de 3 mesos fins a una resposta completa (43%). La resposta global per òrgans es del 70% en pell, 78% en GI i 84% a nivell hepàtic. No s'han identificat factors que influeixin en la resposta. La supervivència global va ser del 68% (IC 95% 55-80) i 52% (IC 95% 35-69) a 1 i 3 anys,

El temps mig de supervivència es de 49 mesos (IC 95% 37-60). La mediana de seguiment dels pacients vius va ser de 26 mesos (IC 95% 13-38; màxim 84 mesos)

En conclusió, la FEC és un tractament prou segur i amb pocs efectes secundaris, que permet tractar pacients adults i pediàtrics de molt baix pes i amb greu afectació física. La resposta global i per òrgans, així com la supervivència estan en línia amb els resultats obtinguts en estudis previs. L'anàlisi de la resposta al cap de 20 procediments ha resultat ser una bona estratègia per avaluar l'eficiència del tractament fins assolir una resposta completa consolidada. Sembla que tractar un major nombre de cèl·lules no es tradueix en una millor resposta al tractament. La descentralització del programa ha permès tractar un major nombre de pacients, diversificar les patologies i augmentar el nombre d'operadors tècnics i facultatius mèdics especialistes en aquest tractament.

Abstract

Extracorporeal photopheresis (ECP) combines a leukoapheresis procedure with the direct administration to the cells collected of a photoactive genotoxic drug requiring irradiation with ultraviolet light before being re-infused to the patient. The mechanism of action is believed to be the large-scale induction of antigen-presenting dendritic cells with a modulating effect on the immune system. This treatment, originally applied to the treatment of T-cell lymphomas, is used in many other autoimmune diseases. The ECP was implemented in the Banc de Sang i Teixits (BST, Catalanian Blood and Tissue Bank) in 2009, and the program was then centralized in the Vall d'Hebron BST center. Since then, more than 200 patients have been treated, the number of pathologies was expanded, and the program was decentralized on the various BST centers in hospitals with transplant services.

The aim of this study is to discern the usefulness of ECP in the treatment of patients with graft-versus-host disease (GVHD), to determine its safety, the therapeutic response, survival rate and effectiveness according to patients' characteristics and infused cell product, as well as to evaluate the implementation of the ECP program and its further decentralization.

The study includes a retrospective review of 58 pediatric and adult patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) who had developed acute or chronic GVHD and were treated with ECP between March 2009 and April 2017. The therapeutic regime consisted of two weekly procedures for four weeks, followed by two procedures every other week with an evaluation of the response following 20 procedures. Demographic data, physical characteristics of the patients, clinical and analytical data related to HSCT, GVHD, and ECP have been analyzed, taking into account previous and concomitant treatment, venous access, adverse effects, infused product, clinical response, and follow-up. ECP was used as a third line of treatment in 59% of patients; it started after 26 days in acute GVHD cases and after 139 days in chronic cases. The average duration of the treatment was 6 months. The cumulative incidence of response was 75% at 120 days, with a mean of 36 days to achieving a partial response, and 3 months to achieve a complete response (43%). The overall response according to the organs affected was: 70% skin, 78% gastro-intestinal, and 84% liver. No factors influencing the response were identified. Overall survival at first year was 68% (95% CI

55–80) and at 3 years 52% (95% CI 35–69). The mean survival time is 49 months (95% CI 37–60). The median follow-up of living patients was 26 months (95% CI 13-38; maximum 84 months)In conclusion, ECP is a fairly safe treatment with few side effects, which allows treating adult and pediatric patients even of very low weight and severe physical impairment. The overall and organ response, as well as the survival rate are in line with the results obtained in previous studies. The analysis of the response to 20 ECP procedures has proven to be a good strategy fore evaluating the efficiency of the treatment until achieving a complete and consolidated response. It seems that treating more cells does not translate into a better response to the treatment. The decentralization of the program has made it possible to treat a greater number of patients, diversify pathologies, and increase the number of technical operators and medical doctors specializing in this type of treatment.

1. Introducció: antecedents i estat actual del tema

1.1 Fotoafèresi extracorpòria (FEC)

1.1.1 Definició, origen i desenvolupament

La fotoafèresi extracorpòria es un tractament immunomodulador que combina un procediment de leucoafèresi amb l'administració directe a les cèl·lules recollides d'un fàrmac genotòxic fotoactiu, pel que cal irradiar el producte amb llum ultraviolada tipus A (UVA) abans de reinfondre-les al pacient (Figura 1).

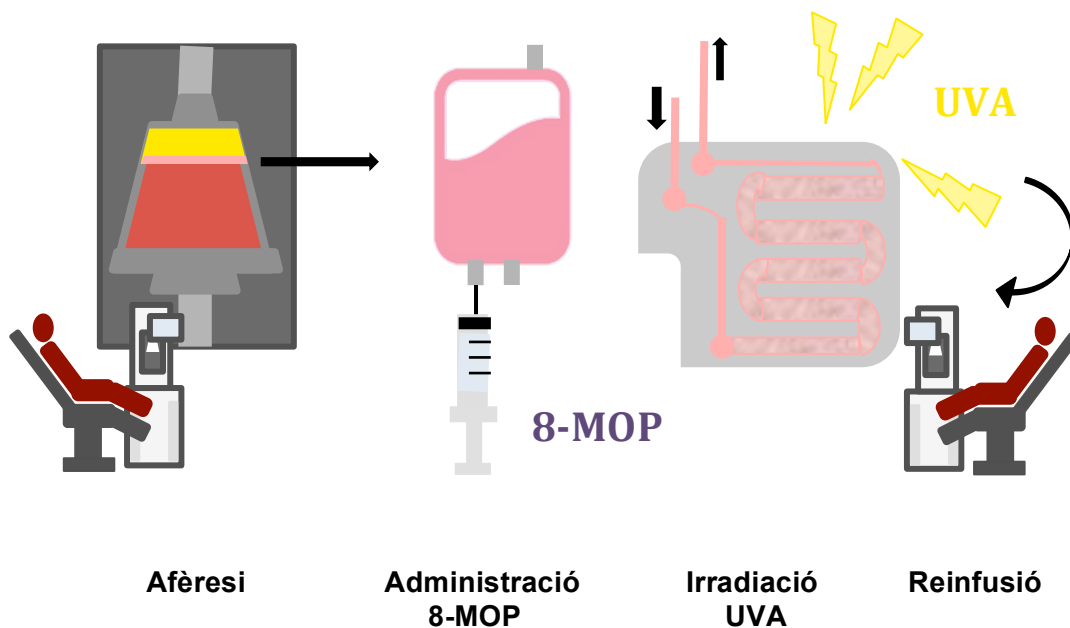


Figura 1. El tractament amb FEC consta de quatre passos: comença amb l'afèresi de cèl·lules mononucleades (CMN) autòlogues en sang perifèrica mitjançant un separador cel·lular per centrifugació, seguit de l'addició del fàrmac 8-MOP en estat líquid al producte cel·lular i la posterior irradiació de la barreja amb llum UVA per aconseguir l'activació del fàrmac. Finalment es reinfonen al pacient totes les cèl·lules tractades.

Aquest procediment el va idear l'equip del dermatòleg estatunidenc Richard L. Edelson (Universitat de Columbia, Nova York, EUA) entre els anys 1982 y 1987 en el marc de l'abordatge terapèutic del limfoma cutani de cèl·lules T (LCCT) i es va convertir en la primera immunoteràpia cel·lular específica aprovada per la *Federal Drug Administration* (FDA) al 1988 (1).

L'objectiu original de l'equip investigador era suprimir de manera selectiva i persistent les cèl·lules T (CD4+) malignes utilitzant anticossos monoclonals anti-CD4 combinats amb un fàrmac fotoactiu liposomal. Amb la intenció de fer una citoreducció prèvia de les cèl·lules

malignes circulants al torrent sanguini es va introduir la leucoafèresi i fortuïtament es va optar per combinar-la amb un fàrmac inductor de l'apoptosi cel·lular, el 8-metoxipsoralè (8-MOP), per potenciar aquesta citoreducció física. El 8-MOP necessita ser activat amb llum ultraviolada (UV), pel que es va afegir un pas de fotoactivació abans de la reinfusió de les cèl·lules tractades al pacient. Així va néixer el que ara s'anomena la fotoquimioteràpia extracorpòria o fotoafèresi extracorpòria (FEC) (1).

El 8-MOP es una substància que es troba de forma natural en algunes plantes com la llima, la xirivia, la figa o l'enciam, tot i que actualment s'extreu de la planta *Ammi majus*, d'origen egipci. Biològicament és inert fins que es fotoactiva amb llum UVA. Aquesta activació es molt curta (milionèsimes de segon) i si no s'uneix a l'ADN o d'altres proteïnes, s'excreta per via renal en menys de 24 hores (2,3).

La unió del 8-MOP a les bases pirimidíniques de l'ADN implica el bloqueig de diversos gens de subsistència cel·lular que indueixen a l'apoptosi cel·lular dels limfòcits tractats (limfòcits T i NK), sense afectar als monòcits (4).

Un tractament sistèmic

A diferència de l'ús del 8-MOP oral combinat amb l'irradiació UVA directament a la pell (tractament local PUVA), la FEC pretén ser un tractament sistèmic. El PUVA s'administra de forma local, parcial o total, però té la limitació de que la llum UVA només penetra fins a la dermis profunda, essent doncs un tractament exclusivament cutani encara que pugui tenir repercussions sistèmiques (5).

Originalment també s'utilitzava 8-MOP oral per la FEC (1,5), però posteriorment es va desenvolupar en formulació líquida que es barreja directament amb les cèl·lules recollides, permetent administrar una dosi dues-centes vegades inferior i per tant minimitzar els efectes adversos.

Equipament

L'equip d'Edelson va desenvolupar un aparell capaç de realitzar tot el procés de forma integrada –sistema integrat, d'un sol pas o *in-line*–, originalment de grans dimensions (Model UVAR-XTS) i actualment d'una mida més reduïda (Model Cellex) (Therakos Ltd, Mallinckrodt, Dublin, Irlanda) (5–7) (figura 2). Posteriorment s'ha desenvolupat un sistema no integrat –*off-line*–, d'ús corrent als centres d'afèresi combinant un separador cel·lular i un il·luminador cel·lular per la fotoactivació (8–10).



Figura 2. Sistemes integrat CELLEX (Therakos, Mallinckrodt, Dublin, Irlanda). Equip del BST Vall d'Hebron a la sala d'afèresi. Fotos realitzades i cedides per DGV.

1.1.2 Mecanisme d'acció de la fotoafèresi extracorpòria

El mecanisme d'acció de la FEC ha estat desconegut durant anys. Al 2018 es va crear l'*American Council on Extracorporeal Photoapheresis (ACE)*, grup internacional d'experts que, després de revisar la literatura publicada, va concloure que el principal mecanisme és la inducció a gran escala de les cèl·lules dendrítiques presentadores d'antígens (CDPA). Així doncs, es tractaria d'un doble mecanisme bidireccional de la CDPA que inclou 1) un efecte immunitzador contra els antígens tumorals específics del pacient com s'observa en el tractament del LCCT (efecte antitumoral contra la cèl·lula T patògena), i 2) un efecte d'inducció a la tolerància en el tractament de la malaltia del empelt contra el receptor (MECR) en el trasplantament de progenitors hematopoètics i/o el rebuig en trasplantament d'òrgan sòlid (11).

No es coneix com potenciar o limitar l'efecte desitjat (polarització de l'efecte) en cada situació clínica, pel que existeix un risc de d'aparició d'un efecte no desitjat en forma d'inducció de la tolerància a cèl·lules canceroses o d'estimulació de la immunització en el trasplantament i/o malaltia autoimmune. Clínicament encara no es pot diferenciar si una manca de resposta al tractament amb FEC és per manca de resposta pròpiament dita o per un efecte advers. Per això, des d'aquest consens científic, es considera recomanable aturar el tractament quan es detecta una progressió de la malaltia (11).

La tolerància immunològica en el context del trasplantament al·logènic és un mecanisme d'autoregulació per protegir al receptor, evitant que hi hagi una resposta immunitària

contra un antigen propi o estrany (empelt). La tolerància s'indueix després d'un contacte previ amb l'antigen i és de caràcter específic i amb capacitat de memòria. La tolerància elimina els limfòcits auto-reactius de forma central als òrgans limfoides (timus i medul·la òssia) i de forma perifèrica per mecanismes de deleció, anergia, ignorància i regulació immune. Els teixits tenen capacitat de generar tolerància per ells mateixos (tolerància intrínseca), així que davant d'un dany tissular s'activen els mecanisme de reparació i de tolerància (12,13).

La FEC busca potenciar aquest efecte de tolerància, pel que es considera un tractament immunomodulador i no pas immunosupressor com ho son, per exemple, els corticosteroides o els inhibidors de la calcineurina. En considerar que no és immunosupressor, no hauria d'incrementar el risc d'infecció, una de les causes més importants de mortalitat associada al trasplantament i a la MECR.

A la literatura s'han descrit els següents mecanismes de modulació immune en relació amb la FEC i en el context de la MECR:

Maduració de les cèl·lules dendrítiques

- Inducció a l'apoptosi cel·lular en els limfòcits (NK i LT) (14).
- Activació del monòcits després del contacte amb les plaquetes adherides a les superfícies plàstiques de l'equip de FEC (tubuladures i cambra d'irradiació) (1).
- Heterogeneïtat de la irradiació. El procés de diferenciació cap a cèl·lules dendrítiques immadures està relacionada amb el tipus d'exposició a la llum UVA, pel que les cèl·lules tractades amb 8-MOP+UVA són tolerogèniques mentre que les tractades amb 8-MOP però sense UVA són immunitzants, cosa que podria ser important en funció del tipus de pacient a tractar (1).
- Fenomen de transimmunització (15). L'activació dels monòcits provoca la seva diferenciació a CD immadures que fagociten els limfòcits apoptòtics, maduren i els presenten els d'antígens específics del pacient (marcadors de superfície CD83, X-11, α -V, β -V, CD1a). La resposta contra una clona específica s'anomena resposta anticlonotípica (16).

Canvis en el perfil de citocines

En els pacients amb MECR es potencia la resposta Th2 amb increment de les citocines antiinflamatòries IL-4, IL-10 i TGF- β , i disminució de les pro-inflamatòries IL-1, IL-12, IFN-

α i TNF- α (1). Després de la reinfusió del producte s'ha detectat un increment de les cèl·lules antiinflamatòries i una disminució de les pro-inflamatòries (17–19).

Estimulació de la diferenciació cel·lular T

Estimulació sobretot a limfòcits T reguladors (Treg) encarregats de disminuir les reaccions immunitàries (20). En la MECRa hi ha un major increment dels limfòcits Treg (CD4, CD25, CTLA-4 i Foxp) en sang perifèrica, que van lligats a l'activitat anti-inflamatòria de l'IL-10 (16).

1.1.3 Aspectes tècnics de la fotoafèresi extracorpòria

A l'arribada del pacient a la unitat de tractament, es revisa si el pacient es troba en una situació clínica òptima per dur a terme la FEC i es procedeix a comprovar que hi ha un correcte accés venós en cas de necessitar vies perifèriques i/o comprovar que el CVC es funcional. Un cop ja connectat el pacient al aparell d'afèresi, un tractament sense incidències sol tenir una durada d'1,5-2 hores en adults, i de 2-3 hores en pacients pediàtrics de menys de 30 kg de pes corporal (21).

Volum extracorpori i encebament de l'equip

El sistema CELLEX utilitza un equip tubular d'un sol ús que determina un volum extracorpori (VEC) mínim de 255 ml i un VEC màxim variable en funció del hematòcrit del pacient (Figura 3), i de si s'utilitza una o dues vies d'accés venós.

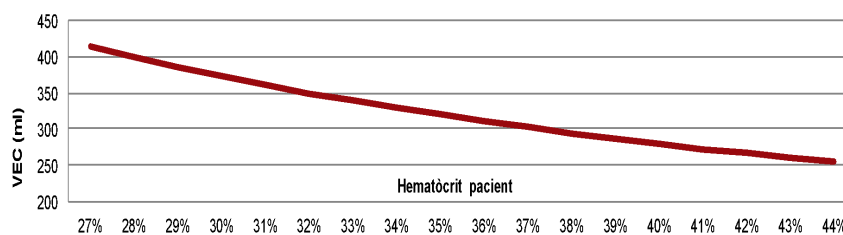


Figura 3. Gràfica del VEC (ml) estimat segons l'hematòcrit del pacient (%). Adaptada del manual del operador CELLEX (Therakos Inc.) (6).

Per evitar efectes adversos es recomana no sobrepassar el líndar VEC > 15% del volum sanguini del pacient –volèmia– (22); sinó, cal encebar el circuit amb sang (concentrat d'hematies o sang total). Així doncs, en general caldrà encebar l'equip amb sang en pacients pediàtrics o adults de pes inferior als 30 kg i sempre que apareguin signes

clínic d'hipovolèmia o de mala tolerància al VEC, independentment de l'hematòcrit i del pes corporal del pacient.

Accessos venosos

El sistema CELLEX accepta l'ús de vies perifèriques d'una mida entre 16-20 Gauge i catèters venosos centrals (CVC) de mida 7-14 French, que permetin un flux d'entre 20-55 ml/min (mínim 15 ml/min). Les bombes peristàltiques encarregades de bombejar els fluids a través de l'equip de tubuladures generen una pressió negativa que pot provocar un col·lapse del catèter i/o del vas (6,23).

Les principals complicacions quan s'utilitzen CVC (accés venós central) són les lesions físiques durant la seva col·locació, com ara pneumotòrax o pneumomediastí, lesió vascular i/o cardíaca amb o sense ruptura, punció arterial, sagnat del punt de punció, paràlisi temporal o permanent d'un nervi, reacció vasovagal, reacció a la anestèsia local i altres, inclosa l'anestèsia general en els pacients pediàtrics, així com les incidències durant el seu ús (ruptura o perforació del catèter a la porció interna i/o externa, oclusió, trombosi, infecció amb o sense sèpsia, mal funcionament, desplaçament i/o exteriorització, etc.). Les principals recomanacions per un bon procediment inclouen tenir protocols de seguiment, canalització i manteniment dels catèters per al personal entrenat, així com retirar el catèter el mes aviat possible (24–30).

Volum de sang a processar

El volum de sang a processar està estandarditzat per a 1.500 ml. En el cas de pacients de menys de 30 kg de pes, per no allargar el procediment excessivament i evitar efectes secundaris, es processa la suma de la volèmia sanguínia i el volum de la sang utilitzada per l'encebat de l'equip (23).

Dosi cel·lular a tractar

Actualment no existeix una guia sobre el llindar mínim o màxim de cèl·lules a tractar. En el disseny original es va calcular que en cada procediment es tracten entre un 3-5% dels limfòcits del pacient (1). La quantificació de les cèl·lules a tractar és una de les necessitats a resoldre per part de la comunitat científica i clínica per contribuir a la homogeneïtzació i individualització dels tractaments amb FEC. Això és encara més rellevant en pacients pediàtrics i en pacients amb leucopènia per tal d'evitar l'excés de tractament (11,21).

Incidències tècniques

Les principals incidències tècniques deriven del mal funcionament de l'aparell i requereixen d'un protocol de reparació i/o substitució immediata: defectes de fabricació de l'equip de bombes i tubuladures d'un sòl ús, dificultats d'accés venós i tendència a la agregació de la sang en l'equip. Habitualment es poden solucionar augmentant la ràtio d'anticoagulació o canviant l'accés venós, segons la localització i/o el tipus de dispositiu.

1.1.4 Efectes secundaris (23,30)

Els principals efectes secundaris a considerar son les potencials lesions cutànies i oculars derivades de la fotosensibilització per l'ús de 8-MOP. Com a prevenció es recomana l'ús d'ulleres de sol i crema d'alta protecció solar a les zones d'exposició. A banda, el 8-MOP és un fàrmac teratogènic, tot i que sense risc residual conegut.

L'ús d'anticoagulació sistèmica en pacients amb sagnat actiu pot empitjorar aquest sagnat de forma limitada (vida mitjana inferior a una hora). Alguns pacients poden presentar un augment o un descens de la xifra de plaquetes relacionat amb l'ús del separador cel·lular, fet que pot potenciar o disminuir l'efecte anticoagulant. En cas de sagnat amb risc vital (cerebral i/o pulmonar) habitualment s'atura el tractament, però en sagnat digestiu secundari al MECR es du a terme la FEC i es prescriu tractament simptomàtic si s'escau. El citrat utilitzat per l'anticoagulació pot provocar una hipocalcèmia, habitualment amb simptomatologies lleus (parestèsies peribucals o en els dits de mans i peus), però cal fer vigilància activa del pacient pel risc d'arrítmia cardíaca. En nadons o infants que no es poden comunicar amb el personal sanitari s'administra una perfusió continua de calci de forma profilàctica.

Els pacients de baix pes (<40 kg) i/o afectats d'edema i/o vessaments tenen major risc d'hipotensió i de sobrecàrrega hídrica, respectivament, així com d'hipotèrmia.

En cas de tenir necessitats transfusionals i/o d'encebat de l'equip amb sang perifèrica cal utilitzar concentrats d'hematies i de plaquetes irradiades per evitar la MECR associada a la transfusió, així com respectar el fenotip eritrocitari, si és possible, per tal d'evitar la immunització que pot conduir a situacions d'anèmia hemolítica.

En tractar-se d'un procediment invasiu per la necessitat de col·locar un accés venós, poden presentar-se problemes de sagnat, infecció i trombosi, sobretot quan s'insereixen CVC. Tot i que són poc freqüents, poden provocar una septicèmia que podria complicar-

se amb xoc, amb risc vital per al pacient. Cal tenir especial cura en aquells pacients als qui es col·loca un CVC expressament pel tractament. Tanmateix, no s'ha establert una relació entre l'ús d'un CVC i l'augment del risc d'infeccions, ni amb la recaiguda de la malaltia hematològica maligna objecte del trasplantament.

1.1.5 Requeriments previs al tractament:

Criteris analítics: hematòcrit >27% i xifra plaquetària ≥ 20.000 plaquetes/ μl . En el cas d'hiperbilirubinèmia o hiperlipèmia pot haver-hi dificultats tècniques per seleccionar la capa leucocitària, que comportaria no poder realitzar el procediment.

Criteris clínics: indicació clínica, acceptació per part del pacient i/o familiars responsables i estabilitat hemodinàmica, encara que en pacients que reben suport vasoactiu i no tenen altres possibilitats terapèutiques es pot valorar la seva realització (individualització de la decisió).

Contraindicacions: sagnat (especialment cerebral o pulmonar) que en cas d'empitjorament per l'anticoagulació pugui comprometre l'estat del pacient, al·lèrgia a 8-MOP o als materials de l'equip de FEC. Segons el manual d'ús, també es contraindicaria per als pacients amb afàquia i antecedents de càncer maligne de pell, pels efectes secundaris que s'han descrit en tractament amb PUVA. No es pot realitzar tampoc en embarassades.

1.1.6 Indicacions clíniques de la FEC

Les indicacions clíniques per malalties en les que es produeix una desregulació de l'autoimmunitat es recullen a les guia d'ús internacional de l'*American Society for Apheresis* (taula 1) (22). Entre aquestes indicacions, hi trobem la MECR aguda i crònica. També existeixen diverses guies clíniques internacionals específiques per a l'ús en el tractament de la MECR que incideixen més en el tipus de pacient, l'esquema terapèutic, la duració del tractament i la decisió de canvi de tractament (31–34).

Taula 1. Indicacions d'ús clínic de la FEC segons les guies ASFA 2019 (22).

| Malaltia | Tipus d'afectació | Categoria | Grau |
|---|------------------------------------|-----------|-----------|
| Dermatomiositis / polimiositis | | IV | 2C |
| Esclerodèrmia | Esclerosi sistèmica progressiva | III | 2A |
| Fibrosi sistèmica nefrogènica | | III | 2C |
| Limfoma cutani de cèl·lules T, micosi fungoide; síndrome Sézary | Eritrodèrmia | I | 1B |
| | Sense eritrodèrmia | III | 2C |
| Malaltia de l'empelt contra receptor | Aguda | II | 1C |
| | Crònica | II | 1B |
| Malalties inflamatòries intestinals | | III | 2C |
| Neurodermatitis atòpica (èczema atòpic) recalcitrant | | III | 2A |
| Pèmfig vulgar | Greu | III | 2C |
| Psoriasis | Pústules disseminades | III | 2B |
| Trasplantament cardíac | Profilaxi del rebuig | II | 2A |
| | Rebuig cel·lular o recurrent | II | 1B |
| Trasplantament hepàtic | Dessensibilització ABOi | III | 2C |
| | Rebuig agut / desescalada TIS | III | 2B |
| Trasplantament pulmonar | Bronquiolitis obliterant | II | 1C |
| | Rebuig per Ac / dessensibilització | III | 2C |

Categoria (categories d'evidència de l'ASFA):

- I **Primer línia de tractament** en monoteràpia o en combinació
- II **Segona línia de tractament** en monoteràpia o en combinació
- III **No té un rol establert.** Decisió individualitzada
- IV **Inefectiu o perjudicial** segons l'evidència publicada

Grau ASFA combinat segons:

intensitat de la recomanació, en 1: Forta, 2: Dèbil

qualitat de l'evidència, en A: Alta, B: Moderada, C: Baixa o molt baixa

ASFA, *American Society for Apheresis*; ABOi, incompatibilitat en el grup sanguini ABO entre donant i receptor del teixit; TIS, tractament immunosupressor; Ac, anticossos.

1.2 Malaltia de l'empelt contra receptor (MECR)

1.2.1 Definició, tipus i classificació de l'afectació i gravetat

La malaltia de l'empelt contra receptor es una complicació del trasplantament de progenitors hematopoètics, més freqüent en donants al·logènics (Al·loTPH), on les cèl·lules T del donant reconeixen els al·loantígens cel·lulars del receptor i inicien una resposta immune contra elles que pot arribar a comprometre la vida del pacient (35,36).

Les condicions necessàries per a l'aparició de MECR definides per Billingham et al. 1964 (37) i revisades al 2006 (38) són: 1) les cèl·lules del donant (empelt) han de contenir cèl·lules immunocompetents, és a dir capaces d'activar una resposta immune, 2) el receptor ha de tenir antígens diferents als del donant (diferència al·loantigènica) o reconèixer autoantígens de forma errònia, 3) el receptor ha de ser incapaç de produir una resposta immune contra l'empelt, i 4) els limfòcits del donant han de ser capaços de migrar i allotjar-se en el teixit diana.

En funció del tipus d'afectació clínica i el moment d'aparició, es presenten quatre formes de MECR, que es reagrupen en MECR aguda o crònica (taula 2). Tot i la diferenciació teòrica, les manifestacions agudes es poden presentar a l'inici, durant o després del curs d'una MECR crònica.

Les manifestacions agudes de la MECR solen afectar al teixit cutani, gastrointestinal i hepàtic, amb la corresponent disfunció orgànica. La classificació més utilitzada actualment es la dels *National Institutes of Health* (NIH) que data del 1974 (39), amb una modificació posterior del 1994 (40), i pretén mesurar el grau d'afectació per òrgan/teixit, per després aconseguir una valoració de l'estat de gravetat global (annex 1, taules annexes 1-3)

La MECR crònica pot afectar múltiples localitzacions i aplega un ampli ventall de formes de presentació, ja sigui en un sol o diversos teixits, pel que es més difícil estimar el grau d'afectació i la seva gravetat global. Al 2005 es va crear un document consens en el marc dels NIH destinada a ser una eina d'ús en assajos clínics (41), que va ser revisada al 2014 (42) (annex 2, taules annexes 4-6). En aquest consens es fa una gradació en funció de l'afectació tenint en compte vuit localitzacions diferents: pell i annexes –incloent-hi ungles i cuir pilós–, mucosa oral, ulls, tracte gastrointestinal, fetge, pulmó, aparell

locomotor i genitals, i es el que s'ha utilitzat per a classificar la MECR crònica en els pacients del nostre estudi.

Taula 2. Classificació de la MECR segons els NIH, 2014 (42).

| Tipus | Subtipus | Dies post-TPH/DLI | Manifestacions MECRa | Manifestacions MECRc |
|---------|--|-------------------|----------------------|----------------------|
| Aguda** | Aguda clàssica | ≤100 | Sí | No |
| | Persistent, recurrent o d'aparició tardana | >100 * | Sí | No |
| Crònica | Crònica clàssica | n.a. | No | Sí |

MECR, malaltia del empelt contra el receptor; NIH, *National Health Institutes* dels EUA; TPH, trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques; DLI, infusió de limfòcits de donant del TPH; MECRa, MECR aguda; MECRc, MECR crònica; n.a., no s'aplica; TPH, trasplantament de progenitors hematopoètics; DLI, infusió de limfòcits de donant. *Freqüent en situacions de reducció del tractament amb corticosteroides o d'altres immunosupressors. **En absència de característiques compatibles amb el diagnòstic de MECRc, la persistència, recurrència o la nova aparició d'afectació cutània, gastrointestinal o hepàtica s'hauria de considerar com a MECRa, independentment del temps post-trasplantament.

1.2.2 Fisiopatologia de la MECR

La realització d'un al·lotrasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques (Al·lotPH) es pot resumir en diverses etapes: 1) condicionament del pacient, on s'administra quimioteràpia, radioteràpia i/o fàrmacs immunosupressors en diferents dosis i combinacions amb l'objectiu d'eradicar la malaltia de base i preparar el moll d'os pel nou empelt, 2) infusió de les cèl·lules del donant, 3) aplàsia medul·lar secundària al condicionament que inclou les seves complicacions fins a la recuperació hematològica, i 4) reconstitució immune, adquisició de la tolerància immunitària funcional i el manteniment de l'efecte empelt contra leucèmia/limfoma si s'escau. En aquest darrer període es on tenen lloc les complicacions a curt/llarg termini, incloses les derivades del maneig del tractament immunosupressor (35,36).

Durant el condicionament es busca, entre altres efectes, la immunosupressió del receptor perquè no sigui capaç de rebutjar les cèl·lules infoses i permetre el seu empelt. Tanmateix, els diferents agents terapèutics utilitzats provoquen un dany tissular que engenga els processos pro-inflamatoris i l'activació de l'alloreactivitat T del donant a través de la unió dels receptors de cèl·lula T (TCR), la coestimulació i les senyals de citocines. A pesar de que també s'activen mecanismes antiinflamatoris compensatoris, no sempre poden contrarestar la inflamació.

Fisiopatologia de la MECR aguda (MECRa)

El model clàssic d'implantació de la MECR aguda consta de tres fases (43):

Fase 1. Dany tissular secundari a la malaltia hematològica, a infeccions i al règim de condicionament. La lesió tissular genera senyals de perill –per exemple, formació d'àcid úric i metabòlits de la via de l'adenina trifosfat i els seus receptors– que produeixen l'alliberament de citocines pro-inflamatòries (TNF, IL-1), que al seu torn estimulen les cèl·lules presentadores d'antígens (APC) del receptor, capaces d'activar les cèl·lules T del donant. S'han identificat alguns receptors implicats en aquest procés d'activació: receptors toll-like (TRLs) i NOD-like (NLRs). La microbiota epitelial dels teixits manté la integritat epitelial i la tolerància intrínseca local, pel que les lesions a nivell gastrointestinal impliquen una translocació sistèmica d'aquesta microbiota i dels seus productes microbians (per exemple, liposacàrids o receptors moleculars de patògens) que provocaran aquesta activació cel·lular T.

Fase 2. Activació de les cèl·lules T del donant (fase d'activació). Les cèl·lules T del donant responen a les diferències del sistema de compatibilitat HLA i altres antígens present al teixit del receptor, que s'activen tant per les APC del donant com les del receptor. Les disparitats donant-receptor de tipus HLA classe I (HLA-A/B/C) activen les cèl·lules T tipus CD8+; les variacions en HLA classe II (HLA-DR/DQ/DP) activen les cèl·lules T tipus CD4+. Aquesta activació de les cèl·lules T també està relacionada amb l'efecte desitjable d'empelt contra leucèmia i/o limfoma (ECL). Una de les estratègies per reduir el risc de la MECR es l'eliminació més o menys selectiva de les cèl·lules T del donant amb una manipulació prèvia a la infusió cel·lular o en el post-trasplantament, administrant profilàcticament fàrmacs com el metotrexat, la ciclofosfamida o anticossos monoclonals dirigits envers els limfòcits T com la ATG o l'alemtuzumab (44).

Fase 3. Agressió a les cèl·lules diàna (fase efectora). Es produeix l'activació del sistema immunitari innat i l'adquirit que potencien la inflamació i que provocaran la destrucció de les cèl·lules epitelials (principalment gastrointestinals) mitjançant:

- mediadors cel·lulars: limfòcits T i cèl·lules NK que indueixen la lisi cel·lular via Fas/Fas lligand i via porfirines/granzimes (proteases sèriques);
- citocines inflammatòries;
- productes microbians com els liposacàrids, que es filtren a través de la pell i la mucosa intestinal, estimulants les cèl·lules mononuclears (monòcits i macròfags) provocant una tempesta de citocines.

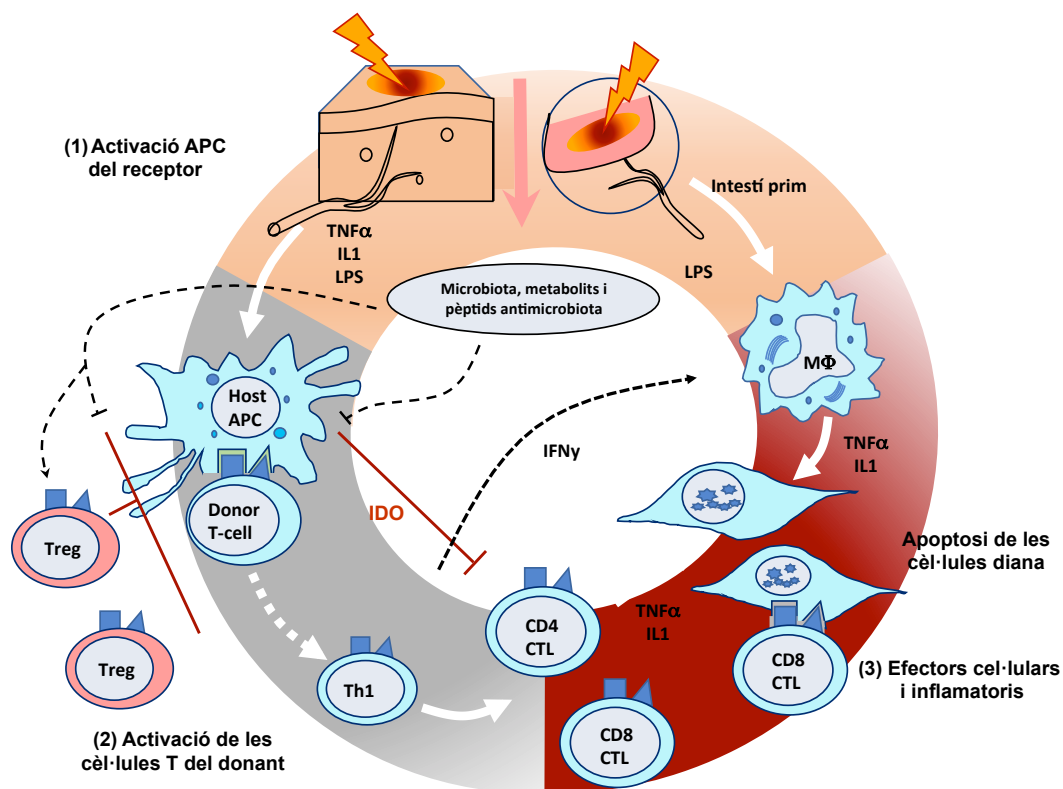


Figura 4. Fisiopatologia de la MECR aguda [adaptada de Ferrara et al. (35)]: (1) activació de les cèl·lules presentadores d'antígens del receptor; (2) activació de les cèl·lules T del donant; (3) activació de les cèl·lules efectores de resposta cel·lular i inflamatòria. Host, receptor; APC, cèl·lules presentadores d'antígens; Th1, limfòcit T col·laborador tipus 1; Th17, limfòcit T col·laborador tipus 17; CTL, limfòcits T citotòxics; LPS, liposacàrids IDO= indoleamina 2,3-dioxigenasa).

Fisiopatologia de la MECR crònica (MECRc)

La fisiopatologia de la MECRc es molt menys coneguda. El grup NIH de Biologia de la MECR crònica proposa un model de tres fases (45):

Fase 1. Inflamació i lesió tissular primerenca secundària als agent citotòxics, les infeccions i la MECRa afegida a la resposta cel·lular innata. El primer contacte entre cèl·lules del donant i del receptor es produeix a nivell del teixit vascular, que en estar prèviament danyat, facilita el pas als teixits també ja inflamats, per finalment arribar a la melsa i els ganglis limfàtics.

Fase 2. Inflamació crònica i desregulació de la immunitat. Hi ha una activació del sistema immunitari adaptatiu que s'intenta inhibir amb les cèl·lules reguladores (Treg, Breg, NKreg, Tr1). El tractament previ de la MECR aguda dirigit contra els òrgans immunes (timus, moll d'os i melsa) –que cerquen la destrucció del timus i/o la alteració de la selecció tímica de les cèl·lules T del donant– provoca alteracions en la auto i l'al·loimmunitat i de la funcionalitat cel·lular B i T. Així doncs, no hi ha una correcta

eliminació de les cèl·lules B productores d'auto/al·loanticossos, que perjudica també la tolerància central. La resposta és una combinació de caire específic (incompatibilitat HLA major i menor) i inespecífic.

Fase 3. Reparació tissular aberrant que pot comportar activació de macròfags i fibroblasts, dipòsit de col·lagen i fibrosi amb disfunció tissular i/o orgànica irreversible. Una de les característiques de la MECRc és la capacitat de provocar lesions escleròtiques que es creien resultat d'un error de reparació amb un excés de producció de citocines escleròtiques (TGFβ i PDGF), però que ara podrien també estar relacionades amb el subtipus limfocitari Th17.

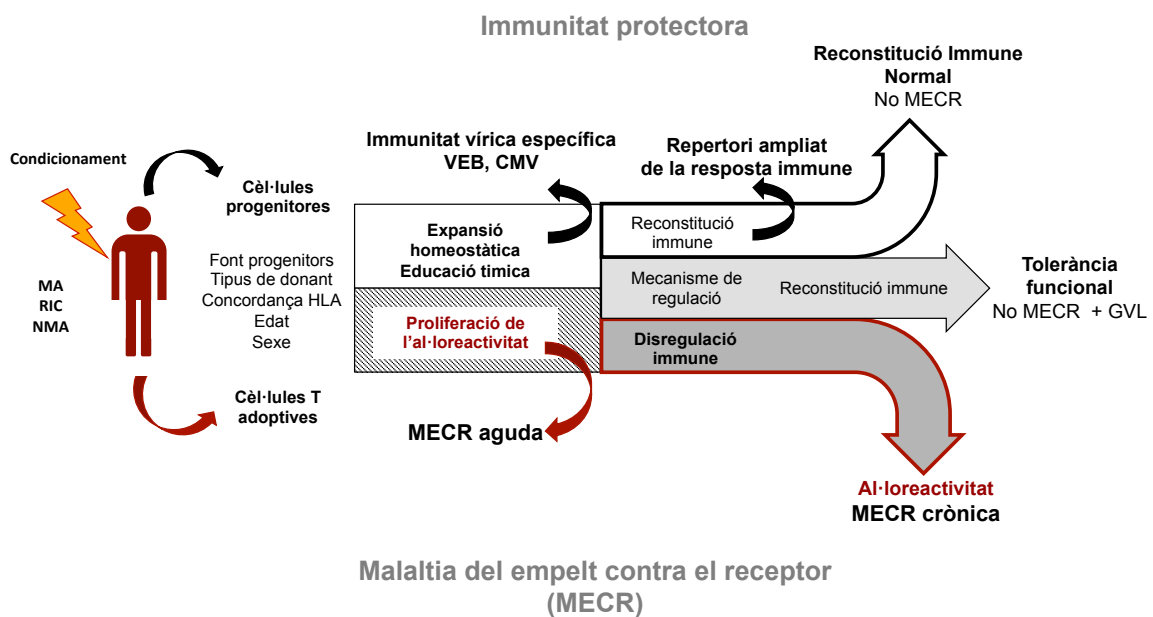


Figura 5. Model fisiopatològic de la malaltia del empelt contra el receptor crònica segons el grup de consens sobre la biologia de la MECR crònica dels National Institutes of Health (NIH). Adaptada de Cooke et al. (45). MA, mieloablatiu; RIC, condicionament d'intensitat reduïda; NMA, no mieloablatiu, VEB, virus d'Epstein Barr; CMV, citomegalovirus, MECR, malaltia del empelt contra receptor; GVL, efecte empelt contra leucèmia/limfoma.

1.2.3 Factors de risc pel desenvolupament de la MECR

Els principals factors de risc pel desenvolupament la MECR es presenten a la taula 3 (35,36,46,47).

Taula 3. Factors de risc per a desenvolupar la MECR.

| Tipus | Incrementa el risc | Disminueix el risc |
|-----------------------|--|-------------------------------|
| Aguda (grau 2-4) | Donant >65 anys | Leucèmia mieloide crònica |
| | Donant dona en receptor home | ATG en el condicionament |
| | Disparitat HLA donant/receptor | |
| | Al·loimmunització del donant | |
| | Receptor CMV positiu | |
| | Obtenció cèl·lules en sang perifèrica | |
| | Irradiació corporal total | |
| Crònica | Donant no familiar | Pacient caucàsic no hispànic |
| | Donant dona en receptor home | Donant i receptor CMV negatiu |
| | Infusió de major dosi de cèl·lules CD34+ | ATG en el condicionament |
| | Infusió de menor dosi de cèl·lules NK | Ciclofosfamida post-TPH |
| | Cèl·lules obtingudes per sang perifèrica | |
| | Condicionament TBI i/o busulfan | |
| | MECR aguda prèvia (+ grau 2-4) | |
| | Presentació tardana MECRa | |
| | Leucèmia limfo o mieloblàstica crònica | |
| | Malaltia pulmonar prèvia | |
| Dèficit de vitamina D | | |

MECR, malaltia del empelt contra receptor; HLA, antígens leucocitaris humans; CMV, citomegalovirus; TBI, irradiació corporal total; ATG, globulina antitímocítica; TPH, trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques.

1.2.4 Incidència, mortalitat i supervivència de la MECR

Incidència, mortalitat i supervivència de MECR aguda

La incidència de la MECRa és a l'entorn del 40% (rang 20-80%), amb un 20% de casos molt greus (grau 4). Hi ha una major incidència de MECR aguda greu quan s'utilitzen donants no HLA idèntics i/o no emparentats (47).

En un estudi del 2016, El-Jawahri et al. (48) analitzen l'evolució dels pacients trasplantats que van desenvolupar MECR aguda grau III-IV tractats en el seu centre en dos períodes diferents –primer període 1997-2006 (n=222) vs. segon període 2007-2012 (n=205). Observen una disminució del grau 4 (53% vs. 37%) però amb increment de l'afectació gastrointestinal en el grau 3 (47 vs. 67%) i de l'afectació cutània en els grau 4 (33 vs.54%). Tot i així, els pacients del segon període presentaven una major supervivència

global als 12 mesos (13% vs. 48%), una menor mortalitat associada al trasplantament als 12 mesos (76% vs. 49%) i una major supervivència lliure de progressió als 12 mesos (12% vs. 40%). Se'n deriva que entre aquest dos períodes es van produir canvis clínicament significatius en el maneig dels pacients trasplantats i de la MECRa que han impactat en la seva supervivència.

Incidència, mortalitat i supervivència de la MECR crònica

En la revisió sistemàtica realitzada per Csanadi et al. al 2019 (46), es registra una *incidència percentual* de MECR crònica durant el primer any del 14-58% (22% lleu, 24% moderada, 2-13% greu). Als 2 anys la incidència va ser del 13-84%, i als 5 anys del 44-70 (29% lleu, 42% moderada i 28% greu).

La *supervivència global* va ser millor en pacients trasplantats per leucèmia aguda (LAM i LAL) i en pacients que no havien patit MECRa prèvia. A major gravetat de la MECRc, pitjor supervivència global i pitjor mortalitat no relacionada amb el trasplantament.

La *incidència de recaiguda* de la malaltia hematològica maligna està al voltant del 5-11% al primer any i del 9-15% als 2 anys. El fet de desenvolupar una MECRc, sobretot si es greu, es relaciona amb una menor incidència de recaiguda.

1.2.5 Tractament de la malaltia de l'empelt contra receptor

Tractament profilàctic

Les principals estratègies per a la profilaxi de la MECR es basen en:

- 1) Inhibició de les cèl·lules T al·loreactives amb ús d'agents immunosupressors com ara inhibidors de la calcineurina, metotrexat, micofenolat de mofetil, rapamicina i més recentment la ciclofosfamida. Aquesta inhibició podria interferir en l'efecte del empelt contra la leucèmia/limfoma.
- 2) Depleció de les cèl·lules T al·loreactives, ja sigui amb (a) una selecció negativa cèl·lules T *ex vivo*, (b) una selecció positiva *ex vivo* de cèl·lules progenitores CD34+, i/o (c) l'ús d'anticossos anti-cèl·lula T *in vivo* com ara l'alemtuzumab (anti-CD52) o la globulina antitímocítica (ATG). Aquesta estratègia s'ha relacionat amb empelt més pobre, augment del risc de recaiguda de la malaltia de base i una major gravetat de la MECR i del risc d'infeccions (44).

- 3) Inducció a la immunotolerància com amb l'ús de cèl·lules mesenquimals o la fotoafèresis extracorpòria

Tractament de la MECR un cop diagnosticada

En els casos de MECR lleu i localitzada, es pot iniciar un *tractament tòpic* amb fàrmacs com els corticosteroides, tacrolimus/pimecrolimus, ciclosporina, retinoides i/o antimicrobians, sols o en combinació, així com la irradiació cutània sola (UVA/UVB) o en combinació amb psoralens (PUVA) (49). Aquesta teràpia vindrà acompanyada del tractament simptomàtic pertinent.

El *tractament sistèmic de primera línia* o d'elecció són els corticosteroides pels seus efectes d'inducció a l'apoptosi cel·lular T, la supressió de l'activació macrofàgica i de l'alliberament de citocines. A banda de la important toxicitat associada (diabetis, osteoporosi, síndrome de Cushing, etc.) hi ha pacients als qui no es pot disminuir la dosi ni tampoc retirar els corticoides sense que produeixi un empitjorament o una nova recaiguda de la MECR (cortico-dependència) i fins hi tot pacients que no milloren o fins hi tot empitjoren (cortico-refractarietat).

El *tractament sistèmic de segona línia* no està ben definit i existeixen múltiples alternatives, entre les que es troba la FEC (taula 4). La tria s'hauria de basar en el tipus d'afectació clínica, les característiques del pacient (comorbiditat i infeccions), la potencial toxicitat de l'opció terapèutica, l'experiència i familiaritat del metge prescriptor amb el tractament, la conveniència, la disponibilitat i el cost, així com la preferència del pacient (34,50).

Recentment –maig 2019– la FDA ha aprovat l'inhibidor de les tirosinasa JAK (ruxolitinb) per al tractament de la MECR aguda refractària en pacients adults i pediàtrics dins d'un assaig clínic aleatoritzat (Assaig clínic fase 2 REACH1: NCT029533678) (51,52). S'ha utilitzat també en MECR crònica (53)

Taula 4. Tractament sistèmic de la MECR (34,54,55).

| Grup terapèutic | Acció/Subtipus | Nom | Efectes secundaris* | Resposta |
|---|--|---|---|--|
| Corticosteroides (CE) | Inducció apoptosi cèl·lules T, supressió activació macrofàgica i alliberació citocines | Prednisona Hidrocortisona | DM, miopatia osteoporosi/necrosi, sdm. Cushing | RC 40-70% |
| Immuno-suppressors (IS) | Inhibidors de la calcineurina (ICN) | Ciclosporina Tracrolimus Pimecrolimus | HTA, hipocalcèmia, tremolor, MAT, neuro i nefrotòxic, | ↓ CE Tacrolimus en miositis |
| | Inhibidors m-TOR (Diana rapamicina) | Sirolimus Everolimus | MAT, hiperlipèmia hematotòxic | ≈60% RC 20% Afectació articular |
| | Inhibidor enzim IMD | Micofenolat de mofetil (MMF) | GI, infecció, recaiguda | ≈50% RC 10% ↓ CE |
| Inhibidors de les tirosincinases | ITK Bcr/abl+ | Imatinib Nilotinib | Retenció de líquids | ≈50% / RC 20% BO i esclerodèrmia |
| | BTK (Bruton) | Ibrutinib | Pneumònia, edema, disfunció plaquetària, fatiga | ≈65% |
| | JAK (Janus) | Ruxolitinib | Hematotòxic, GI | Esclerodèrmia |
| | SYK (Melsa) | Entospletinib Fostamatinib | GI | n.a. |
| | ROCK2 (Rho2) | KD025 | Hematotòxic, GI | ≈62% |
| Inhibidors del proteosoma | Bortezomib Carfilzomib, Azomib | | IC, HTP, Sd PRES, Hematotòxic, GI, Neuropatia, EPID | ≈ 80% Risc recaiguda |
| Anticossos monoclonals contra antígens limfocitaris | Anti-CD20 (limfòcits B) | Rituximab | Infecció i LMP | ≈50% RC 10% |
| | Anti-CD52 (limfòcits T/B/NK i MΦ) | Alemtuzumab | Infeccions | n.a. |
| | Anti-CD30 (limfòcitT/B) | Brentuximab | Hematotòxic, GI Neuropatia | n.a. |
| Efecte diana en citocines | Anti-TNF | Etanercept Infliximab | Infecció | MECR a/c Millor si GI |
| | Altres: IL-2, IL-22 | Aldesleukin | Induració punció Síntomes gripals | IL-22 pot empitjorar |
| | Inhibeix IL-1 i IL-12, TNF-α | Talidomida Pomalidomida | Neurotòxic, restrenyiment | ≈20-30% RP |
| Efecte diana en purines | Inhibidor àcid fòlic que regula síntesi purines | Metotrexat | Hematotòxic Contraindicat si ascites/vessaments | ≈50% RC 10-20% ↓ CE Afect. mucocutània |
| | Anàleg de la purina | Pentostatina | Hematotòx infecció | ≈50% RC 10% |
| Teràpia cel·lular dirigida DC | Fotoafèresi extracorpòria (FEC) | | Infeccions CVC | ≈60-70%, RC 30% |
| | Cèl·lules mesenquimàtiques (MSCs) | | n.a. | ≈40-80% RC≈40% |
| Radioteràpia | Irradiació ionitzant raig X/radioactivitat, principalment toraco-abdominal | | Hematotòxic | ≈50% RC 25% Afect. pell/fàscies |

DM, diabetis mellitus; CVC, catèter venós central; MMF, micofenolat de mofetil; MTX, metotrexat; MAT, microangiopatia associada al trasplantament; GI, afectació gastrointestinal; Cel.T, cèl·lules T; Cel.B, cèl·lules B; IL-2, interleucina 2; LMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva; BO, bronquiòlitis obliterant; TNF-α, factor de necrosi tumoral alfa; EPID, malaltia pulmonar infiltrant difusa aguda; HTA, hipertensió arterial; è, descens; RC, resposta completa; n.a., no s'aplica, no ben definit o no descrit a la literatura; ↓ disminució. *Efectes secundaris principals.

1.3 La fotoafèresi extracorpòria en el tractament de la MECR

L'ús de la FEC en el tractament de la MECR va dirigit a una resposta clínica i/o la possibilitat d'aturar o retirar el tractament immunosupressor, principalment els corticosteroides.

Existeixen múltiples guies nacionals de diversos països, així com internacionals, que intenten estandarditzar l'esquema terapèutic. Amb el pas dels anys ha augmentat la complexitat degut a l'existència de diferents sistemes (integrat o no integrat), que alguns contemplen com intercanviables i d'altres no, així com de l'aparició de noves tècniques com la miniFEC o la FEC amb productes criopreservats (56,57). La bona tolerància al tractament ha permès la versatilitat terapèutica, derivada de l'adaptació del procediment, de la intuïció clínica del metge responsable (tractaments més intensius o més llargs), i de les necessitats del propi pacient –com ara el procediment únic setmanal per raons de logística laboral o per continuació del tractament pel fenomen de dependència del pacient, sobretot en la MECR crònica– (17,33,58).

L'esquema més habitual recollit a la literatura és de dos procediments setmanals les primeres 4-6 setmanes, seguit de dos procediments setmanals cada 15 dies fins a resposta parcial o completa, passant a dos procediments setmanals al mes. En casos de MECR crònica es poden plantejar esquemes semblants cada 2-3 mesos. El període de tractament, si el pacient hi respon, és d'uns 4-6 mesos per la MECR aguda i d'uns 6-12 mesos per la MECR crònica.

Malgrat existeixen diverses propostes a la literatura, no s'han establert factors pronòstics de resposta al tractament amb la FEC, ni tampoc biomarcadors per monitoritzar aquesta resposta (34,54,59).

En la revisió sistemàtica del 2014 publicada per Abdu-Dalle et al. (33) sobre assajos prospectius en el tractament de la MECR aguda o crònica refractària o depenent de corticoides, la taxa de resposta per l'afectació cutània va ser del 71% (IC 95%, 57-84%), gastrointestinal 62% (21-94%), hepàtica 58% (27-86%) i pulmonar 15% (0-50%). Segons el tipus de MECR, la taxa global de resposta en la MECR aguda va ser del 69% (34-95%), que millora en l'afectació cutània fins al 84% (75-92%) i en la MECR crònica (44) en un del 75% (47-93%). La taxa d'aturada del tractament immunosupressor va ser del 23% (7-44%).

2. Hipòtesi

La hipòtesi principal d'aquest estudi és que la fotoafèresi extracorpòria és un tractament viable, segur i eficaç per al tractament de pacients amb malaltia de l'empelt contra el receptor.

3. Objectius

3.1 Objectiu primari

L'objectiu primari es analitzar l'ús de la fotoafèresi extracorpòria (FEC) en el tractament de pacients amb malaltia de l'empelt contra el receptor (MECR) aguda i crònica al nostre entorn hospitalari.

3.2 Objectius secundaris

- Avaluar la seguretat del tractament amb FEC en malalts amb MECR, incloent-hi el procediment tècnic d'afèresi, el fàrmac associat (8-MOP), l'accés venós i el suport transfusional, amb especial enfoc en les complicacions infeccioses i transfusionals.
- Avaluar l'eficàcia de la FEC mitjançant l'anàlisi de la resposta terapèutica, la supervivència i la mortalitat dels pacients tractats amb l'esquema terapèutic i la sistemàtica d'avaluació utilitzats.
- Analitzar les variables relacionades amb les característiques clíniques del pacient i les característiques del producte infós que poden influenciar la resposta terapèutica.
- Avaluar la implementació del programa de FEC al nostre centre hospitalari i els efectes de la descentralització del procés a altres centres del nostre entorn.

4. Metodologia

4.1 Tipus d'estudi

Estudi retrospectiu de tipus observacional aprovat pel comitè ètic de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron l'1 de juliol de 2015 amb el codi BST-MET-2015-01. Classificat en data de 13 de juliol de 2015 pel Departament de Medicaments d'ús humà de l'Agència Espanyola del Medicament (AEMPS) com a "Estudi Post-autorització amb altres dissenys diferents al del seguiment prospectiu (EPA-OD) amb numero de registre 16269/RG 32377.

4.2 Subjectes a estudi

El criteri d'inclusió van ser: pacients amb diagnòstic de MECR que van iniciar el tractament amb FEC entre març de 2009 i abril de 2017, havent realitzat un mínim de 8 procediments i/o 4 setmanes de tractament.

En el moment d'entrar el darrer pacient, s'havien tractat al voltant de 200 pacients en els diferents centres del BST, dels quals 104 s'havien tractat al BST-VH o a càrrec del seu personal (trasllat d'equip i personal a un altre centre). Les causes d'exclusió van ser:

- Pacients tractats per altres malalties diferents a la MECR. S'exclouen 18 pacients amb els següents diagnòstics: síndrome de Sézary (n=11), Malalties de Crohn (n=5), rebuig de trasplantament d'òrgan sòlid (pulmonar i renal) (n=2), i esclerodèrmia (n=1).
- Pacients amb un diagnòstic dubtós de MECR. S'exclouen 2 pacients pels següents diagnòstics: pancitopènia amb dubtes de si era secundària a la MECR o a la seva malaltia de base (síndrome de Crest), i plaquetopènia autoimmune en el context d'una MECR digestiva de grau 1.
- Haver completat menys de 8 procediments de FEC. Succeeix en 2 pacients, un pacient que només va rebre 2 procediments (èxitus), i una pacient que tot just havia començat el tractament.
- Resposta al tractament amb FEC no valorable. Un pacient, al cap d'un mes del tractament amb FEC presenta un limfoma secundari a la reactivació de la infecció del virus d'Epstein-Barr pel que rep dosis altes de corticoides i rituximab, emmascarant la bona resposta clínica de la seva MECR.

- Realitzar FEC exclusivament amb el procediment *off-line* (n=3).
- No disposar o no tenir accés a les dades clíniques (n=18). En 2 pacients tractades el primer any d'inici FEC (2009) no es va localitzar la història física (època pre-informatització) o no constaven les dades de l'hospital d'origen per poder reclamar-la. Respecta la resta de pacients, durant la centralització del procediment en la nostra unitat al HUVH, es van tractar pacients provinents d'altres tres hospitals: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSP), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTIP) i Institut Català d'Oncologia-Duran i Reynals (ICO-DiR). No es va poder accedir a les dades clíniques dels pacients d'HUGTIP (n=4) i ICO-DiR (n=6). Respecte els pacients provinents del HSP, 6 pacients van quedar sense poder-se revisar per problemes d'accés a la Història no informatitzada i/o manca d'informació suficient en el seguiment clínic.

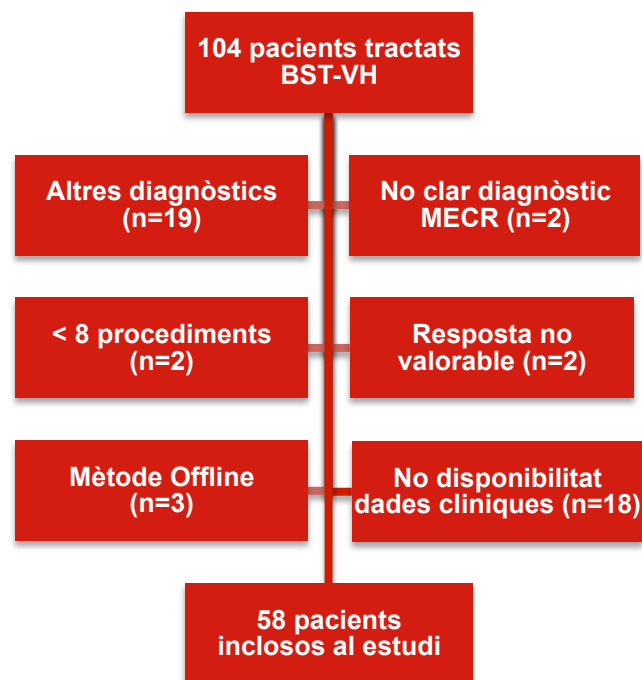


Figura 5. Procés de selecció dels pacients inclosos en el estudi.

La definició de pacient adult i pediàtric s'ha realitzat pel servei d'hematologia de referència, tot i que en la majoria de pacients coincideix amb la definició estàndard de que un pacient es pediàtric fins als 18 anys. Fer-ho d'aquesta manera permet diferenciar la manera de tractar en cada servei i poder diferenciar i minimitzar el biaix de resultats

pel tipus de tractament rebut abans d'iniciar la FEC. Aquests procediments s'han realitzat al BST-VH i/o a l'hospital de dia pediàtric HUVH. En el cas de pacients ingressats en estat crític, s'han tractat a la seva habitació d'hospitalització.

4.3 Procediment tècnic

4.3.1 Sistema

Per al tractament amb FEC s'ha utilitzat l'aparell de sistema integrat CELLEX[®] (Therakos Ltd., Mallinckrodt, Dublin, Irlanda). Un dels pacients va rebre tractament amb el model anterior UVAR[®] XTS, l'equip predecessor del CELLEX.

Per a tots els procediments s'ha utilitzat el fàrmac 8-MOP comercialitzat com UVADEX[®] (Therakos Ltd, Mallinckrodt, Dublin, Irlanda) en vials de 10 ml (conté 20 µg/ml de 8-MOP) que s'administra directament al producte cel·lular recollit pel port d'entrada antireflux específic de la bossa on es recullen les cèl·lules. Es va administrar la quantitat estandarditzada internacionalment, que calcula automàticament el programari de l'aparell segons la següent fórmula (la dosi habitual sol ser inferior a 5 ml):

$$\text{Dosi de 8-MOP (20 } \mu\text{g/ml)} = \text{Volum total del producte recollit (ml)} \times 0,01$$

4.3.2 Volum sanguini a processar

El nostre protocol contempla processar el volum estàndard de 1500 ml de sang total del pacient sempre que sigui possible. En pacients de menys de 30 kg de pes, per no allargar el procediment excessivament i evitar efectes secundaris, s'ha processat la suma d'una volèmia sanguínia i el volum de la sang utilitzada per l'encebat de l'equip. La indicació d'encebat de l'equip ha estat pes inferior a 30 kg, VEC>15%, hematòcrit <27% i/o mala tolerància del VEC.

4.3.3 Selecció de components sanguinis

La selecció de components sanguinis es fa seguint el protocol del BST per a la transfusió en pacient sotmesos a un trasplantament de progenitors hematopoètics. Així, es seleccionen components sanguinis compatibles amb el grup sanguini ABO i RhD del donant i del receptor.

Per tal de reduir el risc d'alloimmunització, si l'estoc ho permet, es respecta el fenotip dels sistemes Rh (antígens CcDEe) i Kell (antigen K), a banda dels antígens per als que el pacient tingui anticossos. Si es possible també es respecten els sistemes Kidd (antígens Jka i Jkb), Duffy (antígens Fya i Fyb) i MNS (antígens M,N,S,s).

Les unitats de sang total per a l'encebat es preparen a partir d'un concentrat d'hematies compatible amb donant i receptor del TPH i una unitat de plasma AB o compatible. En qualsevol dels casos, sempre son unitats leucodepleccionades i irradiades per evitar l'aparició de la malaltia de l'empelt contra receptor d'origen transfusional.

4.3.4 Anticoagulació

Per a l'anticoagulació del circuit s'ha utilitzat exclusivament citrat al 3% formulat com ACD-A –àcid cítric, citrat sòdic, dextrosa en formulació A de la solució (60)– en una ràtio per defecte de 10:1 –equival a 10 gotes d'anticoagulant per cada gota de sang–, i s'ajusta en funció de les característiques del pacient (taula 5).

4.3.5 Accessos venosos

Ús de vies perifèriques d'una mida entre 16-20 Gauge i catèters venosos centrals (CVC) de mida 7-14 French per a mantenir un flux d'entre 20-55 ml/min (mínim 15 ml/min). En els pacients pediàtrics la col·locació d'un CVC es fa per part del servei de cirurgia i en adults pel servei d'angioradiologia intervencionista. El manteniment el realitza el servei de referència del pacient, exceptuant si coincideix amb un dia de tractament de FEC, que el fa la nostra unitat.

4.4 Avaluació de la resposta

L'avaluació de la resposta al tractament va ser de naturalesa clínica, en comparació amb el grau inicial de la malaltia segons les classificacions descrites anteriorment (veure annex 1 i 2). El criteri utilitzat per la definició del tipus i de resposta es basa en articles prèviament publicats (61,62) i es resumeixen a la taula 5.

Taula 5. Caracterització de la resposta al tractament amb FEC.

| Resposta | MECR aguda | MECR crònica |
|-----------------|--|--|
| Completa (RC) | Sense símptomes | Recuperació completa de qualsevol manifestació de MECR crònica |
| Parcial (RP) | Millora > 50% de l'afectació per òrgans | <p>Millora >50% d'afectació per òrgans</p> <p><u>Cutània</u>: afectació liquenoïde >50%, esclerodèrmia qualsevol millora en el grau d'extensió o mobilitat</p> <p><u>Ocular</u>: millora subjectiva i reducció del 50% en la freqüència d'ús de llàgrima artificial</p> <p><u>Oral</u>: millora >50% de les lesions liquenoïdes o ulceroses</p> <p><u>Gastrointestinal</u>: milloria >50% en el volum de les deposicions diarreïques</p> <p><u>Hepàtica</u>: 50% de la xifra de bilirubina, fosfatasa alcalina i/o GGT si estava prèviament alterat</p> <p><u>Bronquiolitis obliterant</u>: milloria FEV1 i/o descens >50% dels corticosteroides sense empitjorament de la funció pulmonar.</p> |
| Estable | Millora >50% d'afectació per òrgans | |
| Progressió | Empitjorament de l'afectació prèvia per òrgans i/o nous signes i/o símptomes de MECR En casos on hi ha una RC o RP en un òrgan, però simultàniament progressió en un altre, es considera progressió | |

A nivell farmacològic s'ha tingut en compte la retirada del tractament amb corticosteroides i la de la resta de fàrmacs immunosupressors.

La revisió de la resposta al tractament ha estat retrospectiva, analitzant la informació continguda en la història clínica informatitzada, la història clínica específica del banc de sang i de cadascuna de les anotacions en cada procediment individual. La mateixa persona que va realitzar la revisió clínica –l'autora d'aquest estudi– va tornar a classificar l'estat clínic del pacient i de la seva resposta, fent un registre de forma mensual durant els primers 4 mesos –habitualment amb els 20 procediments, on segons el nostre protocol es decideix si s'atura el tractament–, cada 2 mesos la resta del primer any, cada 3 mesos fins als 3 anys i cada 6 mesos més endavant. Cal destacar que la persona responsable de la revisió va supervisar mèdicament els tractaments de FEC de la majoria dels malalts inclosos.

4.5 Esquema terapèutic

L'esquema terapèutic utilitzat va seguir el protocol del BST de l'any 2009 (figura 6), que s'inicia amb un esquema setmanal durant 4 setmanes i passa a setmanes alternes fins als 20 procediments, moment en que es revaluava la resposta dels pacients i es decidia sobre la continuació o no del tractament. En alguns pacients amb MECR aguda i hiperbilirubinèmia persistent i/o simptomatologia greu el tractament setmanal inicial es continuava durant 6 setmanes. Sempre es realitzaren 2 procediments, preferiblement consecutius, de dilluns a divendres de la mateixa setmana.

Si als 20 procediments no s'apreciava resposta parcial (RP) o completa (RC), s'afegia una nova línia de tractament i/o s'aturava el tractament. En cas de RP es valorava seguir amb FEC i/o afegir una nova línia terapèutica concomitant amb revaluacions cada 2-3 mesos. En els pacients amb MECRc amb RP estable o millorant a cada revaluació, es plantejaven esquemes bimensuals o trimestrals buscant millorar la resposta, descens d'immunosupressors o corticosteroides i/o una retirada progressiva en cas d'alt risc de recaiguda. En el cas de RC es realitzaven 2 procediments mensuals i s'aturava el tractament doncs no hi havia evidència de què el tractament de manteniment fos necessari.

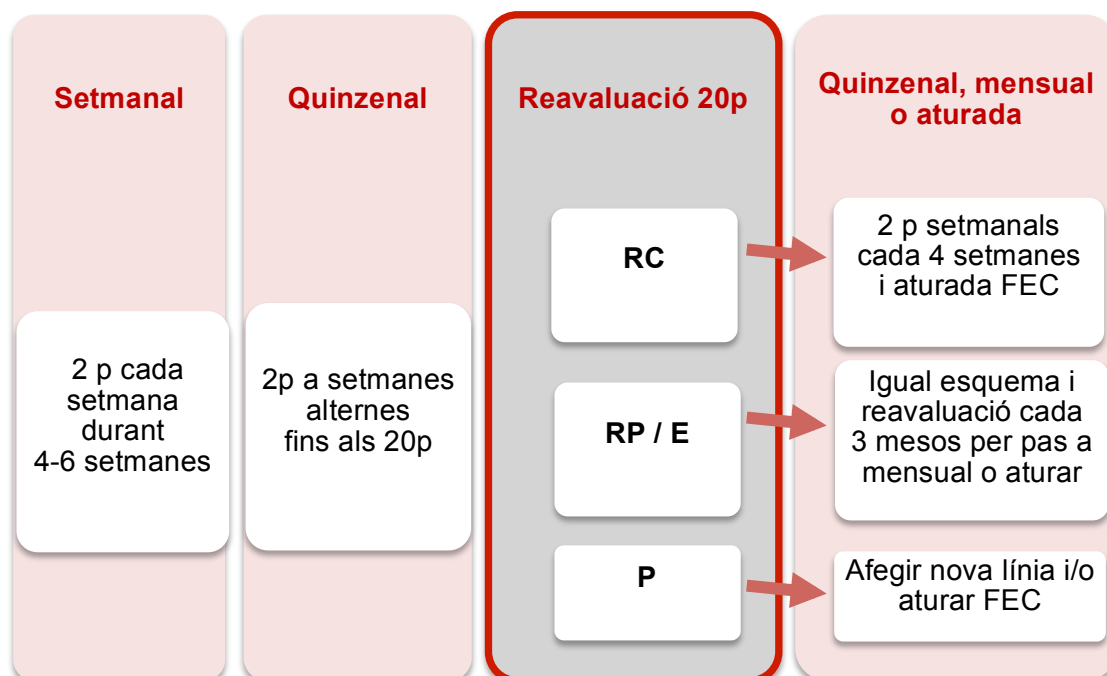


Figura 6. Algoritme de decisió sobre l'esquema terapèutic. p, procediments; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; E, estabilitat; P, progressió a empitjorament, recaiguda o nou brot en un altre òrgan.

4.6 Variables estudiades

S'han recollit i estudiat les següents variables descrites a continuació:

- Demogràfiques del pacient: edat, sexe, servei d'hematologia pediàtrica o d'adults, hospital d'origen;
- Relacionades amb el trasplantament: malaltia que indica el trasplantament, tipus de condicionament, tipus de profilaxis MECR, tipus de donant i mètode d'obtenció de les cèl·lules;
- Relacionades amb la MECR i els seu tractament previ: tipus de MECR, afectació per òrgans i global, avaluació de la resposta;
- Relacionades amb el seguiment del tractament amb corticosteroides, immunosupressor i analític en cada moment de revaluació de la malaltia: hemograma, bioquímica i coagulació;
- Efectes adversos relacionats amb FEC i variables relacionades amb l'accés venós: tipus d'accés venós, localització i mida del CVC i efectes secundaris;
- Infeccions i historial transfusional durant el tractament amb FEC: isoimmunització, necessitats transfusionals i/o d'encebat de l'equip amb sang;
- Relacionades amb l'execució tècnica i la resposta al tractament amb FEC: nombre de procediments, esquema terapèutic, avaluació de la resposta, causa d'aturada, comentaris subjectius del pacient i del metge tractant;
- Estat clínic del pacient en la darrera visita o en el moment d'èxitus: comentaris subjectius del pacients registrats en els fulls de tractament FEC o data i causa de la mort.

Quan s'esqueia, les variables anaven associades al moment temporal: data completa dia/mes/any).

4.7 Anàlisi i recol·lecció de mostres biològiques

Per a tots els pacients en curs de tractament amb FEC es realitzà un hemograma durant les 24 hores abans del primer procediment dels 2 consecutius; si era correcte es considerava vàlid pel següent procediment (màxim 48 hores), sinó es procedia a repetir-lo. Segons el pacient es va monitoritzà la funció renal, hepàtica, ions calci i magnesi i

temps de coagulació amb fibrinogen, que sempre s'avaluava en la visita prèvia a l'inici del procediment.

A partir del any 2012 es va iniciar la monitorització del producte recollit, obtenint una mostra d'aproximadament d'1 ml a partir de l'accés amb filtre antireflux de la bossa de tractament que es processava amb el mateix comptador cel·lular (hemograma estàndard amb hemoglobina, hematòcrit, recompte i fórmula leucocitària), registrant-ne el resultat en paper a la història física del pacient al banc de sang. No s'han conservat mostres biològiques.

A la taula 6, es descriuen els conceptes i els càlculs associats a l'anàlisi cel·lular del producte.

Taula 6. Conceptes i càlculs associats a l'anàlisi cel·lular del producte obtingut per leucoafèresi.

| Concepte | Descripció i/o fórmula | Comentari |
|---|--|--|
| CMN ($\times 10^9/l$) | Σ (limfòcits + monòcits) | |
| Volum producte (l) | Quantitat de cèl·lules recollides durant l'afèresi, diluïdes en plasma i anticoagulant | Pot contenir hematies, leucòcits i plaquetes |
| CMN recollides ($\times 10^9$) | CMN dins el producte ($\times 10^9/l$) \times volum producte (l) | No s'ha restat del volum del producte la quantitat d'ACD afegit |
| Volèmia (ml) | Quantitat de sang circulant d'un individu: pes pacient (kg) \times factor conversió | Factor de conversió segons del pes del pacient: Adult home: 66 ml/kg Adult dona: 60 ml/kg Pediàtric: 70 ml/kg |
| CMN en sang perifèrica ($\times 10^9$) | CMN presents en sang perifèrica ($\times 10^9/l$) \times volèmia pacient (l) | |
| CMN tractades (%) | Percentatge de CMN del pacient tractades respecte del total de CMN: $\frac{\text{CMN recollides } (\times 10^9) \times 100}{\text{CMN sang perifèrica } (\times 10^9)}$ | Indicador de la magnitud de dosi de tractament del pacient |
| Eficiència recol·lectora de CMN | Capacitat d'extreure o recollir les CMN de la sang processada: $\frac{\text{CMN producte } (\times 10^9)}{\text{CMN processades } (\times 10^9)}$ | Indicador de l'eficiència de l'afèresi |

CMN, cèl·lules mononucleades; ACD, solució anticoagulant composta per àcid cítric, citrat sòdic i dextrosa utilitzat durant la recol·lecció de la sang total del pacient.

4.8 Anàlisi estadístic

Les variables quantitatives s'expressen amb els estadístics descriptius convencionals: mida mostral (n), mitjana aritmètica (\bar{x}), mediana (m_d), rang (R, valors mínim-màxim), rang interquartílic (RIQ), interval de confiança del 95% (IC95%), freqüència (f) i percentatge (%).

Per a l'anàlisi univariant de les dades obtingudes s'ha utilitzat primerament una prova d'homogeneïtat de variàncies de Levene; si les variàncies eren homogènies, les mitjanes s'han comparat amb la prova t d'Student-Fisher per a mostres independents (t) o la prova ANOVA d'un factor (F). En el cas de no complir-se el criteri d'homogeneïtat de variàncies s'ha optat per la prova no paramètrica de Kruskal-Wallis (X^2) o el test no paramètric de Mann-Whitney de comparació de rangs (U).

La probabilitat de supervivència en tota la població (supervivència global, SG) s'ha calculat utilitzant l'estimació de Kaplan-Meier (63), considerant el temps entre la data d'inici del tractament amb FEC i la data del darrer seguiment o la mort.

La probabilitat de supervivència lliure de recaiguda de la malaltia d'empelt contra receptor entre els pacients que han assolit una resposta completa (SLM) s'ha calculat utilitzant l'estimació de Kaplan-Meier (63), considerant el temps entre la data d'assoliment de la resposta completa i la data del darrer seguiment o la recaiguda de la MECR.

Per a l'anàlisi multivariant s'ha emprat el model de risc proporcional de Cox.

L'anàlisi de la resposta al tractament s'ha abordat calculant corbes d'incidència acumulada (IA), tenint en compte els riscos competitius (64) i realitzant un anàlisi univariant mitjançant el model de regressió de Cox (65) per avaluar els factors que podien influir en la resposta al tractament (temps dependents).

El nivell de confiança utilitzat ha estat del 95% ($\alpha=0,05$). Les característiques seleccionades per l'estratificació de la resposta i/o l'anàlisi multivariant varen ser les que superaven un nivell de confiança $p<0,05$ en l'anàlisi univariant.

Per als càlculs estadístics s'ha utilitzat el programari SPSS (SPSS versió 20.0 per a Mac. Chicago, IL, EUA). La incidència acumulada amb anàlisi dels riscos competitius es va realitzar amb el programari R (versió 3.1.1, projecte CRAN). s'han seguit les recomanacions de la guia estadística de la EBMT (66)

5. Resultats

5.1 Característiques dels pacients i del tractament

5.1.1 Característiques dels pacients

L'estudi inclou els casos que van iniciar el tractament des del març de 2009 a l'abril de 2017. Les característiques dels pacients es presenten a les taules 7 i 8. La mediana d'edat va ser de 26 anys, el 36% van ser dones i el 59% pacients pediàtrics. Els diagnòstics van ser variables amb predomini de malalties hematològiques. La majoria dels pacients van rebre un al·lotrasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques de donant HLA idèntic (69%) no familiar (55%). En adults la font principal de cèl·lules progenitores hematopoètiques va ser mitjançant la obtenció per sang perifèrica (92%) i sense utilitzar globulina antitimocítica (ATG) com a profilaxi de la MECR (75%). En canvi, en el pacient pediàtric la principal font de cèl·lules progenitores va ser el moll d'os (42%) seguit de la sang perifèrica (20,6%) i la sang de cordó (8,8%) i la meitat van rebre GAT com a profilaxi MECR.

En relació amb la MECR, d'un total de 58 pacients, el 43% van ser tractats per MECR aguda i el 57% per la crònica. La majoria de pacients adults presentaven una MECR crònica (79%) i els pediàtrics una MECR aguda (59%) ($p=0,004$). La MECR aguda va aparèixer abans dels 50 dies post-trasplantament ($n=25$, $m_d=26$ dies, $RIQ=8-130$) i la MECR crònica entre els 9 i els 19 mesos post-trasplantament ($n=32$, $m_d=334$ dies $RIQ=50-1918$). A l'inici del tractament amb FEC el 76% dels pacients presentaven MECR aguda greu (grau III-IV) de predomini cutani (63%) i/o gastrointestinal (84%); el 100% de la MECR crònica era moderada-greu i només el 15% no tenia afectació cutània. Si ens fixem en aquest pacients sense afectació cutània, 7 pacients patien una MECR aguda (28%) –3 adults i 4 pediàtrics–, tots amb indicació de tractament per l'afectació gastrointestinal (estadi 2-4). Pel que fa als 5 casos de MECR crònica (15%) - tots eren pediàtrics - a 3 se'ls va indicar FEC per afectació pulmonar (estadi II-III) i als altres 2 per afectació GI (estadi III).

En el moment de començar el tractament, l'estat funcional estava afectat (ECOG 3-4, Lansky \leq 70) en tots els pacients amb MECR aguda i en el 30% i 46% dels pacients adults i pediàtrics amb MECR crònica, respectivament.

Taula 7. Anàlisi general descriptiu dels pacients.

| | | | General (n=58) | | Adults (n=24, 41%) | | Pediàtrics (n=34, 59%) | |
|---------------------------|----------------------------|----------|-------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| Característiques | | | n | % | n | % | n | % |
| Estat funcional inici FEC | ECOG | 0-1 | 12 | 40 | 9 | 38 | 3 | 50 |
| | | 2-4 | 18 | 60 | 15 | 62 | 3 | 50 |
| | Lansky | 100-80 | 3 | 11 | | | 3 | 11 |
| | | 70-0 | 25 | 89 | | | 25 | 89 |
| Sexe | Home:Dona | | 37: 21 | 64:36 | 16:8 | 67:33 | 21:13 | 62:38 |
| Edat | Mitjana (R) anys | | 25,6 (0-70) | | 50,0 (22-70) | | 8,3 (0-18)*** | |
| Pes | Mitjana (R) kg | | 43,9 (10-120) | | 67,2 (40-120) | | 27,4 (10-59) | |
| Patologia | Leucèmia aguda (LAL / LAM) | | 33 (17/ 16) | 56,9 (29/26) | 14 (4/10) | 58,3 (16/42) | 19 (13/6) | 55,9 (38/18) |
| | SMD | | 5 | 8,6 | 3 | 12,5 | 2 | 5,9 |
| | Aplàsia medul·lar | | 3 | 5,2 | | | 3 | 8,8 |
| | Anèmia de Fanconi | | 2 | 3,5 | | | 2 | 5,9 |
| | Beta-talassèmia | | 2 | 3,5 | | | 2 | 5,9 |
| | Altres* | | 13 | 24,1 | 7 | 29,2 | 6 | 17,6 |
| Donant | Familiar | Idèntic | 20 | 77 | 10 | 91 | 10 | 66,7 |
| | | >1 AgMM | 6 | 23 | 1 | 9 | 5 | 33,3 |
| | | Total | 26 | 44,8 | 11 | 42,3 | 15 | 57,7 |
| | DNE | Idèntic | 20 | 62,5 | 9 | 69,2 | 11 | 57,9 |
| | | >1 AgMM | 12 | 37,5 | 4 | 30,8 | 8 | 42,1 |
| | | Total | 32 | 55,2 | 13 | 54,2 | 19 | 59,9 |
| Condicio- nament | Mieloablatiu | | 30 | 51,7 | 9 | 37,5 | 3:7:24 | 9:21:41 |
| | Intensitat reduïda | | 26 | 44,8 | 15 | 62,5 | 11 | 32,4 |
| Font | SCU:SP:MO | | 5:28:24 | 9:48:41 | 2:22:0 | 8:48:0 | 3:7:24 | 9:21:41 |
| GAT | Si:No | | 21: 34 | 36:59 | 4:16 | 17:75 | 17:16 | 50:47 |
| Tipus MECR | Aguda | Clàssica | 21 | 84 | 5 | 100 | 16 | 80 |
| | | P-R-T | 4 | 16 | | | 4 | 20 |
| | | Total | 25 | 43 | 5 | 21 | 20 | 59 |
| | Crònica | Clàssica | 31 | 93,9 | 17 | 90 | 14 | 100 |
| | | Solapada | 2 | 6,1 | 2 | 1 | | |
| | | Total | 33 | 57 | 19 | 79 | 14 | 41 |

n, nombre de pacients; %, percentatge dins del grup (columna); R, rang (mínim/màxim); LAM, leucèmia aguda mieloblàstica; LAL, leucèmia aguda limfoblàstica; SMD, síndrome mielodisplàstica; DNE, donant no emparentat; Idèntic, HLA idèntic (HLA 8/8 o amb un sol malaparellament HLA A/B/C/DR/DQ); Haplo, >2 diferències o malaparellaments en HLA; >1AgMM, >1 malaparellament HLA; SCU, sang de cordó umbilical; SP, sang perifèria, MO: moll d'ós; P-R-T: persistent-recurrent-tardana; GAT: globulina antitímocítica. *Altres: Pacients adults: 1 leucèmia limfàtica crònica, 1 limfoma de Hodgkin, 4 limfomes no Hodgkin i 1 mielofibrosi primària. Pacients pediàtrics: 1 dèficit piruvat quinasa, 1 immunodeficiència congènita, 2 limfomes no Hodgkin, 1 síndrome de Griselli, 1 limfocitosis hemofagocítica. **En els casos on la xifra es inferior al nombre total, es deu a desconeixement d'aquesta dada en alguns pacients. ***El pacient de menor edat tenia 11 mesos.

Taula 8. Afectació i gravetat de la MECR a l'inici del tractament amb FEC. Es poden consultar els resultats més extensius a l'annex 4 i taules annexes 9 i 10.

| MECR | | | General | | Adults | | Pediàtrics | | A vs. P p | |
|-----------------------------------|---------------------|-----------|---------|----|--------|----|------------|------|--------------|-------|
| | | | n | %* | n | %* | n | %* | | |
| Aguda n=25 (5/20) | Grau | III | 12 | 48 | 3 | 60 | 9 | 45 | 0,057 | |
| | | IV | 7 | 28 | 2 | 40 | 5 | 25 | | |
| | Localització | Cutània | NA | 7 | 28 | 3 | 60 | 4 | 20 | 0,166 |
| | | | E3/4 | 12 | 48 | 1 | 20 | 11 | 55 | |
| | | GI | NA | 5 | 20 | | | 5 | 25 | 0,234 |
| | | | E3/4 | 16 | 64 | 3 | 60 | 13 | 65 | |
| | Hepàtic | NA | 15 | 60 | 4 | 80 | 11 | 55 | 0,645 | |
| | | E3/4 | 3 | 12 | | | 3 | 3 | | |
| Crònica n=33 (19/14) | Grau | Moderat | 10 | 30 | 7 | 37 | 3 | 21 | 0,34 | |
| | | Greu | 23 | 70 | 12 | 63 | 11 | 79 | | |
| | Localització | Cutània | NA | 5 | 15 | | | 5 | 36 | 0,03* |
| | | | EII-III | 20 | 66 | 20 | 74 | 6 | 43 | |
| | | Articular | NA | 21 | 64 | 10 | 53 | 11 | 79 | 0,40 |
| | | | EII-III | 11 | 33 | 8 | 42 | 3 | 21 | |
| | | Oral | NA | 17 | 52 | 6 | 32 | 11 | 79 | 0,03 |
| | | | EII-III | 1 | 3 | 1 | 5 | | | |
| | | GI | NA | 26 | 79 | 18 | 95 | 8 | 57 | 0,06 |
| | | | EII-III | 6 | 18 | 1 | 5 | 5 | 35 | |
| | | Hepàtic | NA | 26 | 79 | 16 | 84 | 10 | 71 | 0,23 |
| | | | EII-III | 7 | 21 | 3 | 16 | 4 | 28 | |
| | | Pulmonar | NA | 20 | 61 | 12 | 63 | 8 | 57 | 0,97 |
| | | | EII-III | 7 | 21 | 4 | 21 | 3 | 21 | |
| | | Ocular | NA | 17 | 52 | 7 | 40 | 10 | 71 | 0,08 |
| | | | EII-III | 9 | 24 | 7 | 34 | 2 | 14 | |
| Genital | NA | 30 | 91 | 15 | 83 | 14 | 100 | 0,28 | | |
| | EII-III | 2 | 6 | 2 | 11 | | | | | |

A vs. P, adults vs. pediàtrics; n (n/n), nombre total de pacients (adults/pediàtrics); %*, percentatges arrodonits; MECR, malaltia del empelt contra el receptor; FEC, fotoafèresi extracorpòria; GI, gastrointestinal. Classificació segons NIH 2014: n.a., no afectació; E3/4, estadi 3 i 4 de pacients amb MECR aguda; EII/III, estadi II/III en pacients amb MECR crònica

La majoria de tractaments de FEC es van paucar com a tercera línia de tractament (53%); només 1 pacient ho va fer com a primera línia en trobar-se en situació d'una aspergil·losi invasiva que contraindicava l'ús de corticosteroides. La resta de pacients (n=57, 98%) van rebre fins a 4 línies prèvies en diverses combinacions, però sempre incloent-hi corticosteroides (taula 9). Els fàrmacs utilitzats per a les diferents combinacions van ser: ciclosporina A (CsA), micofenolat de mofetil (MMF), tacrolimus, rapamicina, infliximab i inolimomab. Destaca l'ús previ de PUVA en 5 pacients (8,6%). Així la primera línia normalment inclou corticoides i el tractament immunosupressor profilàctic per MECR instaurat durant o post trasplantament immediat, i sol ser una combinació de dos fàrmacs. Donada la gran variabilitat entre les opcions terapèutiques només es poden agrupar els

pacients pel nombre de tractaments previs rebuts i no pel tipus de fàrmac (annex 4, taula annexa 11). No s'han detectat diferències significatives en la distribució segons el tipus de MECR ($p=0,89$) ni tampoc per ser pacient adult o pediàtric ($p=0,52$).

Taula 9. Línies terapèutiques prèvies a l'inici del tractament amb FEC.

| Línies d'ús | n (%) | | n (%) | Adults vs. pediàtrics | MECR aguda vs. crònica |
|--------------------|--------------|---------|--------------|------------------------------|-------------------------------|
| Cap | 1 (2) | Primera | 1 (2) | 0:1 | 0:1 |
| ≥1 línia | 57 (98) | Segona | 10 (17) | 2:8 | 4:6 |
| | | Tercera | 31 (54) | 14:17 | 13:18 |
| | | Quarta | 10 (17) | 5:5 | 5:5 |
| | | Quinta | 6 (10) | 3:3 | 3:3 |

n, nombre de pacients; MECR, malaltia del empelt contra receptor. *Línia terapèutica en la que es va utilitzar la fotoafèresi extracorpòria (FEC).

Un cop diagnosticats, els pacients amb MECR aguda van començar el tractament amb FEC en 26 dies de mediana (RIQ 15-51 dies) i per la MECR crònica en 139 dies (RIQ 67-270 dies). Entre la sol·licitud formal al banc de sang i la primera sessió de FEC van transcórrer 7 dies de mediana i fins un màxim de 17 dies per als 75% dels pacients. En cas d'urgència es va poder reduir el temps a 24-48 hores. En alguns casos, la demora va ser per decisió d'ajornament per part del mateix pacient o del seu metge responsable; el cas més extrem va ser de 82 dies (taula 10). No s'han detectat diferències significatives entre l'equip pediàtric i el d'adults.

Taula 10. Temps relacionats amb inici del tractament amb FEC

| Definició dels temps (dies) | | n | m _d | Rang | RIQ | |
|-----------------------------|--------------------|---------|----------------|---------|---------|---------|
| Des de | Fins | | | | | |
| TPH | Diagnòsti cMECR | Aguda | 25 | 26 | 8-130 | 11-44 |
| | | Crònica | 33 | 321 | 50-1918 | 127-641 |
| | | Ambdues | 58 | 111 | 8-1918 | 28-387 |
| TPH | Inici FEC | 58 | 282 | 21-2073 | 53-568 | |
| Diagnòstic MECR | Inici FEC | Aguda | 25 | 26 | 2-151 | 15-51 |
| | | Crònica | 33 | 139 | 11-1568 | 67-270 |
| | | Ambdues | 58 | 67 | 2-1568 | 25-166 |
| Sol·licitud FEC | Inici FEC | 57* | 7 | 0-82 | 5-15 | |
| Sol·licitud FEC | Aprovació | 58 | 3 | 0-74 | 0-6 | |
| Aprovació | Inici FEC | 57* | 5 | 0-41 | 5-10 | |

n, nombre de pacients; m_d, mediana; Rang, mínim-màxim; RIQ, rang interquartílic expressat com (Q1-Q3); TPH, trasplantament de progenitores hematopoètiques; MECR, malaltia empelt contra receptor; d, dies. *D'un dels pacients no en sabem dates de permisos, doncs va iniciar el tractament en una altra comunitat autònoma (6 procediments).

Pel que fa als paràmetres hematològics en el moment d'iniciar-se el primer tractament amb FEC, 1 pacient presentava una leucopènia $<1 \times 10^9/l$ i 33 pacients presentaven una limfopènia $<1 \times 10^9/l$ (57,9%). En general, els pacients amb MECR aguda presenten xifres d'hemoglobina, leucòcits i plaquetes més baixes tal i com era d'esperar (taula 11).

Taula 11. Paràmetres hematològics en sang perifèrica dels pacients a l'inici del tractament amb FEC.

| Paràmetres | MECR | n | m _d | Rang | RIQ | p* |
|-------------------------------|---------|----|----------------|-----------|----------|-------|
| Leucòcits ($\times 10^9/l$) | Aguda | 26 | 4,5 | 1,9-12,2 | 3,4-6,7 | 0,02 |
| | Crònica | 32 | 8,5 | 0,7-34,4 | 4-11,6 | |
| | Total | 58 | 5,5 | 0,7-34,5 | 3,6-9,6 | |
| Limfòcits ($\times 10^9/l$) | Aguda | 26 | 0,4 | 0,05-5 | 0,2-0,9 | <0,01 |
| | Crònica | 31 | 1,8 | 0,07-9,3 | 0,5-3,5 | |
| | Total | 57 | 0,8 | 0,05-9,3 | 0,3-2,3 | |
| Plaquetes ($\times 10^9/l$) | Aguda | 26 | 53,2 | 4-153 | 27,8-98 | <0,01 |
| | Crònica | 32 | 165,5 | 6-459 | 197-273 | |
| | Total | 58 | 108,5 | 4-459 | 43-177 | |
| Hemoglobina (g/dl) | Aguda | 26 | 10,4 | 7,1-13,6 | 9,3-11 | <0,01 |
| | Crònica | 32 | 11,6 | 7,5-15,7 | 10-13,1 | |
| | Total | 58 | 10,8 | 7,1-15,7 | 9,8-12,2 | |
| Hematòcrit (%) | Aguda | 26 | 30,5 | 20,2-41 | 27-32 | <0,01 |
| | Crònica | 32 | 34,1 | 23,5-45,6 | 30,7-41 | |
| | Total | 58 | 32 | 20,2-45 | 29-36,4 | |

MECR, malaltia empelt contra receptor; n, nombre de pacients; m_d, mediana; Rang: mínim-màxim; RIQ, rang interquartílic (Q1-Q3); Dx, diagnòstic; *, test no paramètric de Kruskal-Wallis (variàncies no homogènies).

5.1.2 Durada del tractament i anàlisi de les causes de la seva finalització

Es van dur a terme 1.933 procediments de FEC i en el 33% es va realitzar un encebat de l'equip amb sang total per raons de baix pes (≤ 30 kg), baix hematòcrit i/o mala tolerància al volum de sang extracorpori. Respecte del pes, el 64,7% dels pacients pediàtrics pesaven ≤ 30 kg, incloent-hi 2 pacients de <10 kg i uns altres 12 de <20 kg. Entre els adults només 4 pesaven menys de 50 kg (17%) dels quals només 1 pesava menys de 40 kg.

Els pacients es van tractar durant una mediana de 6 mesos. En els pacients adults ($p=0,046$), els afectats de MECR aguda van fer tractaments més curts en temps i en nombre de procediments (5 mesos i 24 procediments de mediana) respecte els afectats de MECR crònica (9 mesos i 39 procediments de mediana) (taula 12 Figura 7).

L'accés venós més utilitzat va ser el catèter venós central ($n=52$; 90%)

Taula 12. Duració del tractament amb FEC i nombre de procediments realitzats en funció del tipus de MECR; el total de pacients i segons si son adults o pediàtrics.

| Duració del tractament de FEC (mesos) | | | | | | |
|---|-------------------|----------|----------------------|-------------|------------|--------------------------------|
| | Tipus MECR | n | m_d | Rang | RIQ | Comparació |
| General | Aguda | 25 | 5 | 0-13 | 2-6 | U=241 $p=0,007^*$ |
| | Crònica | 33 | 9 | 0-38 | 4-14, | |
| | Total | 58 | 6 | 0-38 | 3-11 | |
| Adult | Aguda | 5 | 1 | 0-5 | 0-4,5 | t=-2,114 $p=0,046^*$ |
| | Crònica | 19 | 10 | 0-38 | 5-15 | |
| | Total | 24 | 8 | 0-38 | 1,8-13,5 | |
| Pediàtric | Aguda | 20 | 5 | 1-13 | 2-7 | Xi-quadrat =1,601 $p=0,206$ |
| | Crònica | 14 | 6 | 28 | 4-13 | |
| | Total | 34 | 5 | 1-29 | 7-28 | |
| Nombre de procediments de FEC realitzats per pacient | | | | | | |
| | Tipus MECR | n | m_d | Rang | RIQ | Comparació |
| General | Aguda | 25 | 24 | 6-54 | 14-33 | U=231 $p=0,004^*$ |
| | Crònica | 33 | 39 | 8-82 | 23-51 | |
| | Total | 58 | 30 | 6-82 | 20-45 | |
| Adult | Aguda | 5 | 14 | 6-28 | 7-28 | t=-2,589 $p=0,017^*$ |
| | Crònica | 19 | 40 | 82-74 | 26-58 | |
| | Total | 24 | 37 | 6-82 | 16-51 | |
| Pediàtric | Aguda | 20 | 24 | 10-54 | 16-37 | t=-1,651 $p=0,108$ |
| | Crònica | 14 | 28 | 10-80 | 22-47 | |
| | Total | 34 | 27,5 | 10-80 | 20-40 | |

MECR, malaltia empelt contra receptor; n, nombre de pacients; m_d, mediana; Rang, valor mínim-màxim; RIQ, rang interquartilic (Q1-Q3); *Diferència significativa ($p<0,05$).

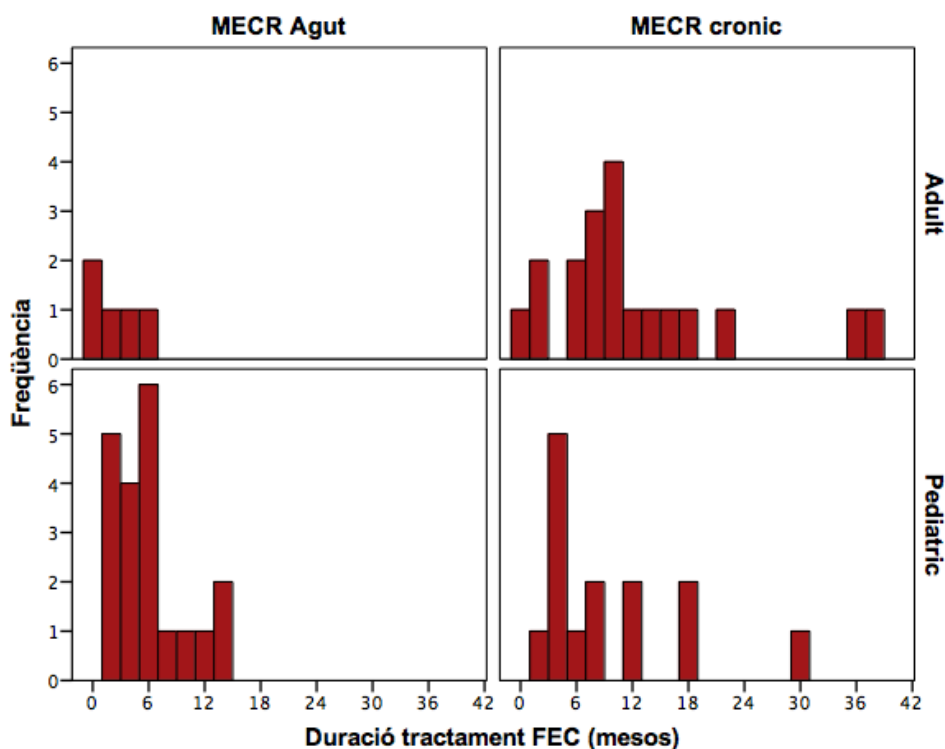


Figura 7. Distribució de la duració (mesos) del tractament de FEC en funció del tipus de MECR (aguda vs. crònica) i del tipus de pacient (adult vs. pediàtric).

5.2 Seguretat

L'anàlisi dels efectes secundaris s'ha organitzat de la següent manera: 1) associats al procediment tècnic 2) relacionats amb l'ús d'una via central, 3) infeccions, i 4) relacionats amb la transfusió.

5.2.1 Durada del tractament i anàlisi de les causes de la seva finalització

Efectes secundaris associats al procediment tècnic

La majoria d'efectes secundaris estan relacionats amb el mal funcionament dels accessos venosos (n=36), seguit en menor mesura per la toxicitat lleu pel citrat en pacients pediàtrics (n=6) i a la hipovolèmia en context del volum extracorpori (n=4) (taula 13). No es va detectar cap cas d'hipersensibilitat ocular o cutània, si bé es cert que en tots el pacients s'havien pres mesures de protecció contra la llum solar durant 48 hores. A mode de comentari, les cremes de protecció solar eren d'ús individual per evitar contaminació. En els pacients als qui no es podia administrar crema solar (per exemple en presència de flictenes), se'ls mantenia amb llum artificial tènue abaixant les cortines de les finestres i

evitant que sortissin a l'exterior. En els pacients amb MECR cutània grau IV ingressats a la unitat de crítics per cremats, on s'utilitzen llums infraroges per mantenir la temperatura corporal durant les cures, també es va limitar el seu ús si no tenien la pell coberta. Existeixen poques regulacions sobre com implementar aquestes mesures preventives, així com de la interacció de la fotoactivació del producte amb la presència de d'altres fàrmacs UVA-sensibles. També vam rebre consultes de com l'afèresi podia afectar a tractaments amb rituximab o eculizumab, però a diferència d'un recanvi plasmàtic terapèutic, tot el producte que s'extreu es reinfón, essent ínfima la pèrdua del fàrmac circulant en el plasma.

Taula 13. Efectes secundaris associats al procediment tècnic de FEC (n=64).

| Relacionats amb | Descripció de l'incident | n |
|---|--|----|
| Anticoagulació amb citrat (ACD-A) | Síntomes d'hipocalcèmia en >1 procediment (parestèsies peribucals i/o acres) | 6 |
| | Abundants agregats plaquetaris en els sistema que obliguen a augmentar la ràtio d'anticoagulació sistèmica | 3 |
| | Aparició de coàguls de sang en les tubuladures per una inversió dels connectors de SF i ACD que obliga a aturar el tractament sense retorn del volum extret i a transfondre un concentrat d'hematies | 1 |
| VEC | Hipotensió en pacients pediàtrics | 2 |
| | Nàusees/vòmits sense dolor abdominal | 2 |
| Balanç hídric | Ascites en pacients amb MECR gastrointestinal | 2 |
| Mal funcionament dels accessos venosos | Hemòlisi perifèrica en context de tractament >3 h per mal funcionament de vies i amb aparició d'alarma d'excés de temperatura | 1 |
| | Disfunció, infecció o pèrdua del CVC | 36 |
| Manufactura de l'equip | Ruptura de l'equip amb fuga limitada de sang al circuit | 2 |
| Dificultat d'extracció de la capa leuco-plaquetària | Hipertrigliceridèmia | 3 |
| | Hiperbilirubinèmia | 2 |
| Altres | Febre sense focus | 3 |
| | Anèmia progressiva no filiada | 1 |

n, nombre de pacients en els que s'ha detectat; VEC, volum extracorpori; CVC, catèter venós central.

5.2.2 Ús de catèter venós central (CVC)

En el moment d'iniciar el tractament amb FEC es van utilitzar catèters temporals perifèrics de tipus avocath (16-20 G) en 6 pacients (10%), un d'ells pediàtric (pes 50 kg, edat 18 anys). Així, el 97% (n=33) dels pacients pediàtrics i el 79% (n=19) dels pacients adults es van fer via CVC. Generalment els pacients amb MEGR aguda eren portadors d'un CVC en context del TPH, però per protocol eren CVC de tres llums i diàmetre insuficient, pel que es recanviava aprofitant el punt d'inserció. Dels 52 pacients amb CVC, 28 (54%) van utilitzar un sol catèter per a tots els procediments, 13 (25%) van necessitar fer 1 recanvi i en 11 casos (21%) va caldre fer-ne >2 (taula 14).

Taula 14. Característiques dels CVC utilitzats (n=98).

| Característiques | | n | %* |
|---|-----------------|------------|------------|
| Sexe portador | Home | 63 | 64 |
| | Dona | 35 | 36 |
| Edat portador | Adult | 32 | 33 |
| | Pediàtric* | 66 | 67 |
| CVC tunnelitzat** | Si | 42 | 43 |
| | No | 35 | 36 |
| | No especificat | 21 | 21 |
| Model | Hickman | 41 | 42 |
| | Mahurkar | 5 | 5 |
| | Sheldon | 1 | 1 |
| | No especificat | 51 | 52 |
| Localització | Jugular (D/E)** | 63 (44/19) | 64 (45/19) |
| | Femoral (D/E) | 9 (8/1) | 9 (8/1) |
| | Subclavi (D/E) | 17 (7/10) | 17 (7/10) |
| | No especificat | 9 | 9 |
| Mida CVC (Fr) | 8 | 32 | 33 |
| | 9 | 2 | 2 |
| | 10 | 10 | 10 |
| | 11-11,5 | 10 | 10 |
| | 12-12,5 | 29 | 30 |
| | 13-13,5 | 2 | 2 |
| | 14,5 | 3 | 3 |
| No especificat | 10 | 10 | |
| Nombre de CVC utilitzats per pacient (n=52) | 1 | 28 | 54 |
| | 2 | 13 | 25 |
| | 3 | 5 | 10 |
| | 4 | 4 | 8 |
| | 5 | 2 | 3 |

n, nombre de catèters; %*, percentatge arrodonit de catèters respecte del nombre total de catèters venosos centrals (n=98); pediàtric, pacient ≤18anys; CVC, catèter venós central; D/E: localització anatòmica del CVC a dreta (D) o esquerra (E); Fr, unitats French.

Dels pacients portadors d'un CVC, el 83% (n=43) van patir algun tipus d'incidència relacionada amb el catèter. Si ho analitzem, dels 98 CVC, el 77% (n=23) van tenir incidències, la més freqüent la obstrucció temporal (40%) i les més greus la insuficiència respiratòria per punció pulmonar en un pacient pediàtric en el moment de la col·locació del catèter, i 4 infeccions clínicament greus (4%) que es van solucionar amb suport farmacològic i oxigenoteràpia (taula 15). El 34% dels CVC es van retirar al finalitzar el tractament amb FEC. Les complicacions causants de la retirada de major a menor freqüència van ser: mal funcionament persistent (n=23), la pèrdua accidental incloent l'arrencament (n=18), la infecció (n=13), la detecció d'un porus en el punt d'inserció (n=10) i la ruptura (n=3), sagnat i infecció, i finalment un cas de trombosi d'un CVC no tunnelitzat en vena subclàvia esquerra als 34 dies de la seva inserció. A la figura 7 podem veure la distribució del nombre de CVC segons la seva duració, i la duració en mesos en funció de la causa de la seva retirada. Destaca que la durabilitat mediana dels CVC sense complicacions es de 4 mesos.

Taula 15. Freqüència de les incidències en el total de CVC utilitzats (n=98) durant el període de tractament amb FEC.

| Incidència | n |
|----------------------------------|----------|
| Cap | 23 |
| Obstrucció temporal* | 39 |
| Infecció (lleu / greu) | 17(13/4) |
| Insuficiència respiratòria (EAP) | 1 |
| Sagnat | 2 |
| Porus | 10 |
| Ruptura | 3 |
| Pèrdua accidental | 18 |

*No s'ha comptabilitzat el nombre de vegades que ha succeït sinó si ha succeït o no.

En l'anàlisi univariant de factors potencialment associats a la durabilitat del CVC s'ha detectat una major durabilitat dels CVC tunnelitzats (6,5 vs. 2,4 mesos de mitjana), del model Hickman –que es el més utilitzat– i en localització subclàvia i/o jugular respecte la femoral. No s'aprecien diferències significatives entre l'ús de CVC jugulars i subclavis (p=0,87), fins hi tot en el subgrup de pacients pediàtrics que són els principals usuaris de CVC jugulars. No s'han trobat diferències en funció del sexe del pacient ni de la mida del diàmetre del CVC.

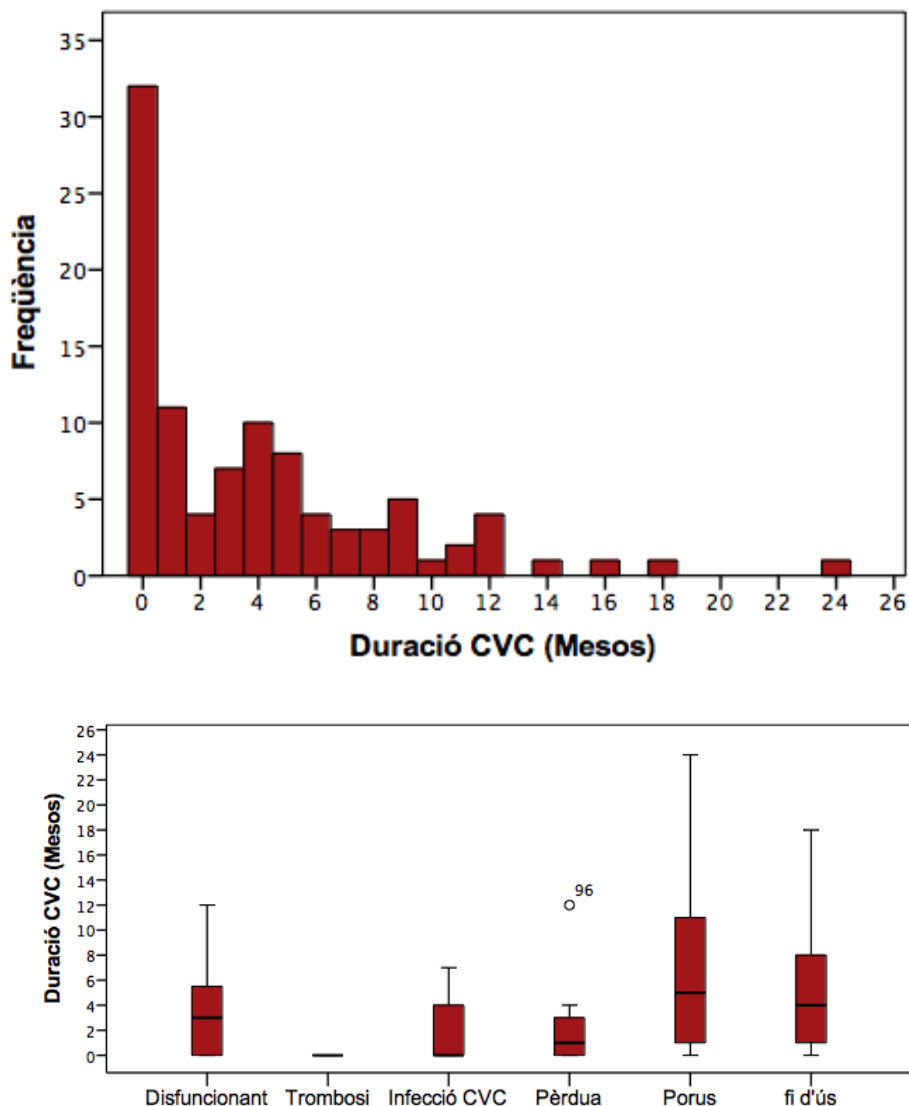


Figura 8. Duració en mesos dels catèters venosos centrals (CVC) utilitzats durant el tractament amb FEC (a dalt) i causa de la seva extracció (a baix). La caixa representa el rang interquartílic Q3-Q1, on la línia expressa la mediana.

5.2.3 Infeccions

Durant el període de tractament amb FEC es van registrar 98 casos d'infecció en 46 pacients (79% del total), de les quals 35,7% van ser bacterianes (35 infeccions en 25 pacients), 54% víriques (53 infeccions en 37 pacients), 8% fúngiques (8 infeccions en 7 pacients), i dues infeccions parasitàries cerebrals per toxoplasma en dos pacients diferents. En general, les infeccions fúngiques i víriques s'associen a l'estat d'immunosupressió, mentre que les bacterianes estan relacionades amb l'accés venós. El patògen implicat es detalla a la taula 16.

Taula 16. Relació de patògens causants de les infeccions registrades durant el període de tractament amb FEC.

| Associat a | Tipus | Patogen | n | Comentaris |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|--|------------------------------|
| Immuno-supressió (n=79) | Vírica (n=53) | Citomegalovirus (CMV) | 11 | 10 reactivacions |
| | | Virus d'Epstein-Barr (VEB) | 5 | 4 reactivacions |
| | | Virus Herpes-Zòster | 1 | |
| | | Virus herpes 1 simple | 1 | Oral. 1 reactivació |
| | | Virus herpes 6 | 2 | Encefalitis |
| | | Virus West Nile (WNV) | 1 | Encefalitis mortal |
| | | Virus BK | 1 | Cistitis hemorràgica |
| | | Adenovirus (ADV) | 3 | Respiratori, ocular, GI |
| | | Rhinovirus | 7 | |
| | | Virus sincític respiratori (VRS) | 4 | |
| | | Rotavirus | 3 | |
| | | Barrhamela catarralis | 1 | Coinfecció |
| | | Metaneumovirus | 1 | |
| | | Norovirus | 3 | |
| | Parainfluenza | 3 | 1 tipus 1, 2 tipus 3 | |
| | Influenza tipus B | 1 | 3 tipus A, 1 tipus B | |
| | No filiat | 2 | 1 pneumònia, 1 quadre respiratori de vies baixes | |
| | Fúngica (n=8) | Candida albicans | 1 | Origen urinari, de repetició |
| | | Candida glabrata | 1 | Coinfecció |
| | | Candida parapsilosis | 1 | |
| | | Aspergillus spp | 2 | Pulmonar |
| | | Rhizopus arrhizus/Mucor | 1 | Pansinusitis |
| | | No filiat pulmonar | 2 | 1 pulmonar + sinusal |
| | Bacteriana (n=18) | Proteus mirabilis | 1 | Origen urinari |
| | | Pseudomona aeruginosa | 6 | 1 origen biliar |
| | | Escherichia coli | 2 | Origen urinari |
| | | Enterobacter | 1 | |
| Sreptococcus pneumoniae | | 2 | Pneumònia | |
| Klebsiella pneumoniae BLEE | | 1 | | |
| Campylobacter jejuni | | 1 | | |
| No filiat | 4 | Pneumònia, conjuntivitis, bacterièmia, intestinal | | |
| Accessos venosos (n=17) | Bacteriana (n=17) | SPCN | 5 | |
| | | Staphylococcus aureus | 1 | |
| | | Staphylococcus epidermidis | 4 | |
| | | Enterococcus faecalis | 2 | |
| | | Escherichia coli | 1 | |
| | | Serratia marcescens | 1 | Associada VMI |
| | | Pseudomona aeruginosa | 1 | |
| No filiat | 2 | | | |

n, nombre d'infeccions; GI, gastrointestinal; SPCN, Staphylococcus plasma coagulasa negatiu; VMI: ventilació mecànica.

5.2.4 Reaccions transfusionals

Durant el tractament amb FEC es van transfondre components sanguinis al 69% dels pacients (n=40), distribuïts en 473 concentrats d'hematies i 1238 concentrats de plaquetes. A més, el 33% dels pacients (n=19), tots ells pediàtrics, van necessitar encebat de l'equip amb sang total per baix pes, pel que es van utilitzar 580 unitats de sang total reconstituïda.

La reacció transfusional més freqüent va ser la reacció al·lèrgica en el context de la sang total del encebat de l'equip. La reacció es va atribuir al component plasmàtic i la primera acció va ser l'ús de premedicació amb antitèrmic, antihistamínic i corticosteroides 30 minuts abans del procediment amb FEC. En cas de persistència o d'una reacció clínicament molt greu, es va substituir el component plasmàtic per un expansor del plasma (Plasmalyte^{*}). Així, dels 19 pacients que van necessitar encebat de l'equip amb sang total, 5 van presentar una reacció al·lèrgica (26%) i 3 van necessitar després l'ús de Plasmalyte. Un pacient pediàtric va presentar una reacció transfusional al·lèrgica greu a plaquetes, pel que també va requerir premedicació (antihistamínic i corticosteroides).

Es van observar dos casos d'anèmia hemolítica autoimmune relacionada amb l'estímul transfusional:

Cas1. Pacient pediàtric amb necessitat d'encebat de l'equip amb sang per baix pes, en situació d'esquema bimensual per desescalada terapèutica (58 procediments FEC en 2 anys). En el mateix episodi post-transfusional desenvolupà una anticòs específic contra l'antigen eritrocitari E (Anti-E) –antigen fàcilment respectable per a futures transfusions–, i un autoanticòs inespecífic de l'anèmia hemolítica autoimmune. El pacient ja es trobava en resposta clínic completa, pel que es va aturar el tractament amb FEC i es va iniciar tractament amb corticosteroides i rituximab (anti-CD20) amb bona evolució.

* Composició del Plasmalyte: clorur de sodi 5,26 g/l, clorur de potassi 0,37 g/l, clorur de magnesi hexahidratat 0,30 g/l, acetat de sodi trihidratat 3,68 g/l, gluconat de sodi 5,02 g/l).

Cas 2. Pacient pediàtric amb anèmia secundària a toxicitat per valgancilovir, que es transfon en dues ocasions (1 concentrat cada vegada) per aconseguir l'hematòcrit òptim per a realitzar la FEC (>26%). Inicià un episodi d'anèmia hemolítica autoimmune als 4 dies de rebre una segona una transfusió d'hematies. Portava 5 mesos en tractament amb FEC (23 procediments) i aquest fet, donat que ja es trobava en resposta completa, va precipitar la finalització de tractament amb FEC. Va rebre tractament amb corticosteroides i rituximab (anti-CD20) amb correcta resolució del quadre.

5.3 Resposta al tractament

La resposta al tractament de FEC s'enfoca en quatre moments diferents (taula 18): 1) respostes inicials precoces, abans de realitzar 20 procediments, 2) en la primera avaluació després d'haver rebut 20 procediments (normalment als 3-4 mesos), 3) un cop finalitzat el tractament amb FEC, i 4) en el darrer seguiment. La taula 17 resumeix el nombre de pacients i la resposta observada en cadascun d'aquests moments.

Taula 17. Estat de resposta al tractament del total de pacients (n=58) en el moment de màxima resposta parcial precoç, en la primera avaluació (20 procediments), en el moment de finalitzar el tractament amb FEC, i en el darrer seguiment.

| | | Resposta abans p20 | Avaluació al p20 | Final de la FEC | Final del seguiment |
|------------------------|----|-----------------------|---------------------|--------------------|------------------------|
| Resposta | RC | 46 | 18 | 37 | 21 |
| | RP | | 28 | 20 | 8 |
| Estable | | 9 | 9 | 4 | 2 |
| Progressió de la MECR | | - | 3* | 5 | 4** |
| Recaiguda hematològica | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Èxitus | | 2 | 8 | 8 | 22 |

RC, resposta completa; RP, resposta parcial; p20, primera avaluació després d'haver rebut com a mínim 20 procediments; FEC, fotoafèresi extracorpòria; MECR; malaltia del empelt contra el receptor. *Recauen després d'assolir una resposta parcial; **Recauen 8, però 4 moren.

5.3.1 Respostes inicials

46 pacients van presentar algun tipus de resposta durant les primeres setmanes d'iniciar el tractament amb FEC, amb una incidència acumulada de resposta del 75% als 120 dies de tractament (20 procediments). La mitjana de temps fins una resposta parcial (n=51) va ser de 36 dies (RIQ=36 dies); fins a una resposta completa (n=25) va ser de 90 dies mesos (RIQ=114). Tanmateix, algunes d'aquestes respostes van ser de curta durada, de manera que considerem més important l'avaluació de la resposta al p20, que expliquem a continuació. També es va observar que molts pacients que van presentar inicialment una resposta parcial, van acabar assolint una remissió completa; de fet la incidència acumulada en remissió completa en pacients que mostressin algun grau de resposta en els primers procediments va ser del 59% (figures 9 i 10).

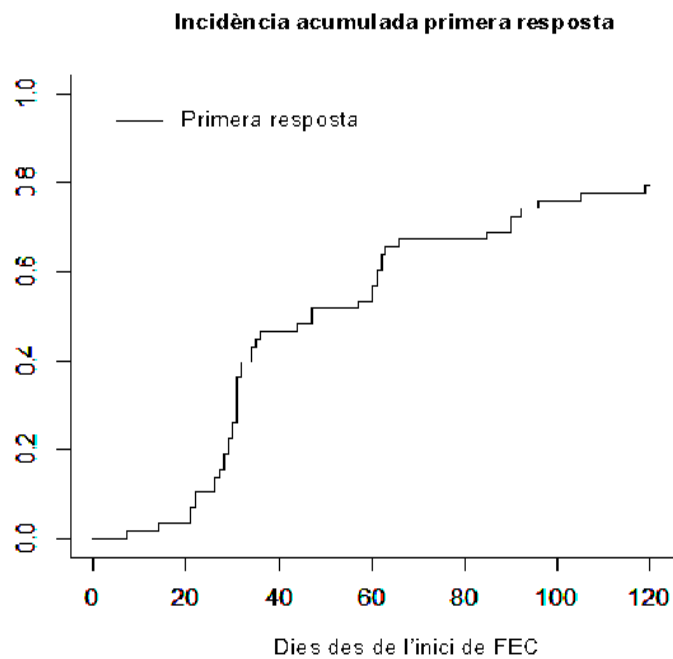


Figura 9. Incidència acumulada d'assoliment d'una primera resposta (resposta parcial) abans del la primera avaluació (post 20 procediments) en tots els pacients (n=58).

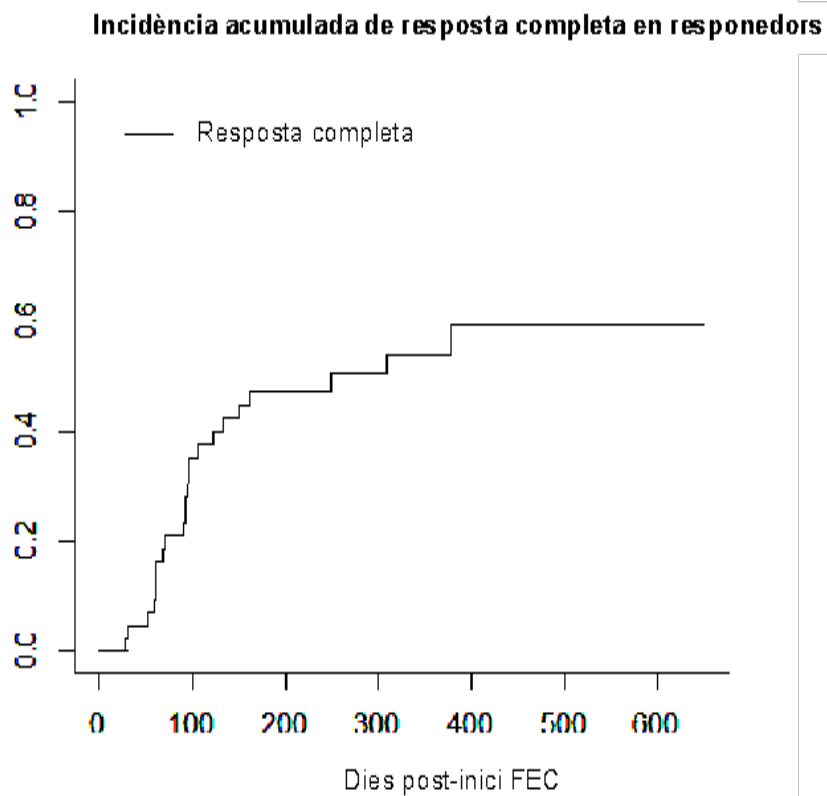


Figura 10. Incidència acumulada d'assoliment de la resposta completa entre els pacients responedors abans de la primera avaluació (n=25).

5.3.2 Evolució segons avaluació de resposta post-20 procediments


En funció de la resposta en la avaluació als 20 procediments (p20) vam observar la següent evolució (taula 18):

- *Resposta completa:* 17 pacients (29%) van assolir una resposta completa, nombre que pujà a 25 pacients (43%) en continuant tractant els pacients estables o en resposta parcials. D'aquest pacients en resposta completa als 20 procediments, el 84% segueixen vius i en resposta completa en el darrer seguiment.
- *Resposta parcial:* 20 pacients (34,5%) van assolir una resposta parcial en la primera avaluació, dels quals 6 van assolir posteriorment una resposta completa i 2 van patir una recaiguda de la MECR.
- *Estabilització de la MECR:* En la primera avaluació 9 pacients (16%) es van mantenir estables, es a dir, sense empitjorament de la seva MECR o amb una millora que no es pot considerar resposta parcial. D'entre ells, 3 van assolir una resposta parcial i 2 una resposta completa després de tractaments llargs (50 i 74 procediments).
- *Recaiguda de la malaltia hematològica de base:* una pacient va patir una recaiguda local del limfoma de base als 8 procediments (1 mes) sense encara presentar millora de la MECR (no resposta), raó per la qual s'aturà el tractament per poder començar el tractament quimioteràpic. Una segona pacient ja en resposta completa va patir una recaiguda de la leucèmia als 2 anys de finalitzar el tractament amb FEC.
- *Èxitus:* 8 malalts van morir abans del p20 (14%), 2 sense evidència de resposta al tractament, 1 en situació de progressió de la MECR, 4 estant en resposta parcial, i 1 estant en resposta completa. Durant la resta de seguiment s'arribà a una mortalitat total de 22 pacients (37,9%) (veure anàlisi de la mortalitat).

La mediana de temps fins la resposta parcial en tots els pacients que presentaren resposta en algun moment (n=51) va ser de 36 dies (RIQ 30-66), i de 96 dies fins a assolir una resposta completa (n=25, RIQ 62-177). Si ens fixem en els pacients que presenten una resposta completa abans dels 20 p, la mediana de resposta parcial es de 31 dies (RIQ 27-37) i la mediana de resposta completa es de 71 dies (RIQ 61-97), però sense diferències significatives ($p>0,05$). El temps fins RP i RC en funció del tipus de

MECR aguda/crònica tampoc és estadísticament diferent entre pacients adults i pediàtrics.

Taula 18. Evolució de la resposta al tractament amb FEC en funció de l'estat dels pacients en l'avaluació post 20 procediments (n=58).



| Estat post 20 procediments | Estat post tractament | Estat al final del període de seguiment | |
|--|------------------------------|--|------------|
| Resposta completa n=17 | RC n=17 | RC n=13 | |
| | | Recaiguda n=2 | |
| | | Èxitus n=2 | |
| Resposta parcial n=20 | RC n=6 | RC n=4 | |
| | | Recaiguda n=1 | |
| | | Èxitus n=1 | |
| | RP n=12 | RC n=2 | |
| | | RP n=4 | |
| | | Recaiguda n=2 | |
| | | Èxitus n=4 | |
| | Recaiguda n=2 | RP n=1 | RP n=1 |
| | | | Èxitus n=1 |
| Estables n=9 | RC n=2 | RC n=2 | |
| | | RP n=2 | |
| | RP n=3 | Èxitus n=1 | |
| | | RP n=1 | |
| | Estable n=4 | Estable n=2 | |
| | | Èxitus n=1 | |
| Recaiguda des de RP n=3 | | | |
| Progressió malaltia hematològica n=1 | | | |
| Èxitus n=8 | | | |

5.3.3 Resposta global

La taxa de resposta global (completa i parcial, RC i RP) als 20 procediments va ser d'un 64% (RC 29%; RP 33%), que s'incrementa al 69% (RC 43%; RP 26%) al finalitzar la FEC. Els pacients amb MECR aguda tingueren una taxa de resposta similar als de MECR crònica en finalitzar el tractament (72% vs. 67%), però els pacients amb MECR aguda ho van fer a expenses d'una major taxa de resposta completa (56% vs. 33%).

5.3.4 Resposta en funció de l'òrgan afectat

Si analitzem la resposta al tractament en funció de l'òrgan afectat un cop finalitzat el tractament amb FEC, es va obtenir una resposta global del 70% en pell (RC 61%), 78% en GI (RC 66%) i 84% (RC 58%) a nivell hepàtic. Els pacients amb MECR aguda tenen una major taxa de resposta a nivell cutani (94% vs.54%) i GI (90% vs.58%).

Taula 19. Resposta al tractament en funció del tipus de MECR, moment del tractament amb FEC i de l'òrgan o teixit afectat.

| Temps | Tipus MECR | Resposta | Global | Pell | GI | Hepàtic | Ocular | Oral | Pulmonar | Genital | Articular |
|------------------------|--------------|-------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|
| post 20 procediments | MECR aguda | % RC (n/nt) | 48 (12/25) | 77 (10/13) | 73 (11/15) | 63 (5/8) | | | | | |
| | | % RP (n/nt) | 20 (5/25) | 23 (3/13) | 20 (3/15) | 13 (1/8) | | | | | |
| | MECR crònica | % RC (n/nt) | 16 (5/32) | 31 (8/26) | 67 (8/12) | 50 (4/8) | 19 (3/16) | 33 (5/15) | 7 (1/15) | 33 (1/3) | 8 (1/12) |
| | | % RP (n/nt) | 44 (14/32) | 8 (2/26) | - | 38 (3/8) | 25 (4/16) | - | 13 (2/15) | - | 25 (3/12) |
| A la fi del tractament | MECR aguda | % RC (n/nt) | 56 (14/25) | 83 (15/18) | 70 (14/20) | 60 (6/10) | | | | | |
| | | % RP (n/nt) | 16 (4/25) | 11 (2/18) | 20 (4/20) | 20 (2/10) | | | | | |
| | MECR crònica | % RC (n/nt) | 33 (11/33) | 46 (13/28) | 58 (7/12) | 56 (5/9) | 24 (4/17) | 69 (11/16) | 18 (3/17) | 33 (1/3) | 50 (6/12) |
| | | % RP (n/nt) | 33 (11/33) | 11 (3/28) | - | 33 (3/9) | 35 (6/17) | - | 24 (4/17) | - | 17 (2/12) |

MECR, malaltia del empelt contra receptor, %, respecte dels que tenien afectació inicialment; n, nombre de pacients que responen; nt, nombre total de pacients amb aquest òrgan afectat al inici del tractament .

5.3.5 Reducció de la dosi de corticosteroides (tractament de primera línia)

El descens en >50% de la dosi de corticosteroides s'observà en el 76% dels pacients (n=44) en una mediana de 57 dies (RIQ 30-92). S'aconseguí aturar el tractament amb corticosteroides (s'exclou el tractament substitutiu) en el 40% dels pacients (n=23) en una mediana de 253 dies (RIQ 150-518). Si ho analitzem segons el tipus de MECR, en el 88%

dels pacients (n=22) amb MECR aguda es reduí en >50% la dosi de corticosteroides en una mediana de 34 dies (RIQ 29-71). En canvi, només el 49% dels pacients (n=14) aconseguiren discontinuar els corticosteroides en una mediana de 239 dies (RIQ 114-294). El 67% dels pacients afectes de MECR crònica (n=22) aconseguiren disminuir la dosi de corticosteroides en més d'un 50% en una mediana de 62 dies (RIQ 32-142), i 9 pacients en una mediana de 518 dies (RIQ 210-898).

5.3.6 Anàlisi de factors relacionats amb la resposta al tractament

Donat que la resposta completa al final del tractament presenta una millor supervivència (veure secció de resultats de supervivència), s'han analitzat els possibles factors relacionats amb assolir una resposta completa al final del tractament. En l'anàlisi univariat (taula 20) els pacients pediàtrics i els afectats d'una MECR aguda tenen una major taxa de resposta. Aquesta associació desapareix en el estudi multivariant

Taula 20. Anàlisi univariat de la resposta al tractament amb FEC.

| Variable | Categories | HR (IC 95%) | p |
|-----------------------------------|---|-------------------|--------|
| Edat | Pediàtric vs. adult | 5,56 (1,89-16,3) | 0,002* |
| Sexe | Home vs. dona | 1,37 (0,59-3,18) | 0,47 |
| MECR | Aguda vs. crònica | 4,44 (1,88-10,44) | 0,001* |
| Gravetat MECR | Aguda grau 1-2 vs. 3-4 | 0,67 (0,21-2,19) | 0,514 |
| | Crònica moderat vs. greu | 0,86 (0,22-3,31) | 0,862 |
| Afectació cutània | Si vs. No | 0,92 (0,31- 2,75) | 0,88 |
| Hb (g/dL)** | Variable continua | 0,63 (0,49-0,79) | 0,000* |
| Plaquetes (x10 ⁹ /l)** | Variable continua | 0,99 (0,99-1) | 0,047* |
| | <100 vs. ≥100 | 2,71(1,21-6,09) | 0,015* |
| Leucòcits (x10 ⁹ /l)** | Variable continua | 0,93 (0,86-1,02) | 0,13 |
| | Variable continua | 0,65 (0,46-0,92) | 0,016* |
| Limfòcits (x10 ⁹ /l)** | <1 vs ≥1 (x10 ⁹ /L) | 0,38 (0,16-0,919) | 0,029* |
| | 58,6% (n=34) | | |
| | <0,7 vs ≥0,7 (x10 ⁹ /L) | 0,39 (0,17-0,90) | 0,027* |
| Per línia de tractament | 2 ^a línia vs. resta | 1,99 (0,73-5,43) | 0,18 |
| | 2 ^a vs. 3 ^a línia | 0,58 (0,20-1,65) | 0,31 |
| Globulina antitimocítica | Si vs. No | 1,21 (0,15-9,6) | 0,86 |

** Xifra en sang perifèrica del pacient el primer dia del tractament amb FEC

5.4 Supervivència

La mortalitat durant el tractament amb FEC va ser de 8 pacients (14%) (n=8) i augmentà fins un 22 (38%) durant el període de seguiment. La principal causa de mort va ser la infecció (77%) (taula 21).

Taula 21. Causes de la mort.

| Causa | Tipus | Localització | Patogen | n |
|--|-------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Infecció (77%) | Fúngica | Cerebral | Aspergil·losi cerebral amb sagnat | 1 |
| | | Pulmonar | Aspergil·losi amb hemorràgia alveolar | 4 [‡] |
| | Vírica | Cerebral | Romboencefalitis virus herpes 6 | 1 |
| | | | Reactivació virus west nile | 1 [‡] |
| | | | Toxoplasmosi cerebral (recidiva) | 1 |
| | Pulmonar | Grip A amb hemorràgia alveolar | 2 | |
| | | Citomegalovirus | 1 [‡] | |
| | Bacteriana | Sèpsia | Pseudomona aeruginosa multiresistent* | 3 [‡] |
| | | Pulmonar | No especificada | 2 |
| | Parasitària | Cerebral | Toxoplasma gondii (recidiva) | 1 |
| Bronquiolitis obliterant (9%) | | | | 2 [‡] |
| Fallida multiorgànica en context d'un malalt amb MECR aguda cutània grau 4 amb intubació orotraqueal i sedació (SDRA) (9%) | | | | 2 [‡] |
| Recaiguda leucèmia aguda (5%) | | | | 1 |
| Total | | | | 22 (100%) |

SDRA, Síndrome distrés respiratori agut; *Una acompanyada d'AVC i una altra amb una pancreatitis aguda necrohemorràgica amb sospita de toxicitat per imatinib; [‡]Mort durant el tractament amb FEC (en cas de >1 pacient, el símbol apareix tantes vegades com pacients moren per aquesta causa).

5.4.1 Supervivència global

La supervivència global (SG) als 1 i 3 anys va ser del 68% (IC95% 55-80, 30 pacients en risc) i 52% (IC95% 35-69; 9 pacients en risc) respectivament (figura 11.a). El temps mitjà de supervivència fou de 49 mesos (IC95% 37-60). La mediana de seguiment dels pacients vius va ser de 26 mesos (IC95% 13-38, màxim 84 mesos).

En l'anàlisi univariant dels factors que influeixen en la supervivència (taula 22) s'observà que tenen millor supervivència els pacients que assoliren una resposta als 20 procediments (SG a l'any responedors 86, IC95% 72-97 vs. no responedors 47, IC95% 26-69; p<0,001) (figura 11.d); també els pacients que mostren una resposta completa respecte d'una parcial (SG 61 vs. 39 mesos; p=0,02) (SG als 3 any RC 70 IC95% 41-98

vs. RP 56 IC95% 25-86; p=0,02) (figura 11.c), tot i que no hi ha diferència si la resposta completa s'aconsegueix als 20 procediments o més tard (p=0,56); els pacients amb MECR crònica i afectació cutània respecte el que no tenen afectació cutània (SG al any afectació cutània 86 IC95% 44-100 vs. no 20 IC95% 15-55; p=0,006). No s'han trobat diferències estadísticament significatives en l'ús de FEC com a segona línia versus la resta ni tampoc entre ser segona o tercera línia.

Només 3 pacients van presentar una leucopènia inferior a $1 \times 10^9/l$ i s'han exclòs de l'anàlisi. En canvi, 34 pacients (59%) van ser tractats mentre presentaven una limfopènia $<1 \times 10^9/l$. Només en 15 d'aquest pacients (26% del global de pacients tractats) la limfopènia es va mantenir durant tot el tractament i en altres 2 pacients durant $>50\%$ del tractament. Si considerem aquests 17 casos com a pacients amb limfopènia ($<1 \times 10^9/l$) mantinguda, s'observà una pitjor supervivència global (SG al any limfòcits $<1 \times 10^9/l$ 34, IC95% 11-57 vs. $\geq 1 \times 10^9/l$ 83, IC95% 71-94; p<0,05) (figura 11.e). Tot i així, 5 pacients assoliren una resposta completa (10%) (taula 22).

Taula 22. Característiques dels pacients limfopènics durant el tractament amb FEC (n=17).

| Variables | Assoleixen RC | Total |
|----------------------|---------------|-------|
| Adult / pediàtric | 1/4 | 5/12 |
| MECR aguda / crònica | 4/1 | 9/8 |

Un aspecte interessant es la possible influència de la limfopènia en la eficàcia de la FEC, motiu pel que s'ha realitzat aquest anàlisi. No s'han detectat diferències significatives en l'anàlisi multivariant per a les variables sexe (home/dona), edat (pediàtric/adult), tipus MECR (agut/crònic), afectació cutània (si/no), limfopènia $<1 \times 10^9/l$ (si/no) i resposta completa precoç

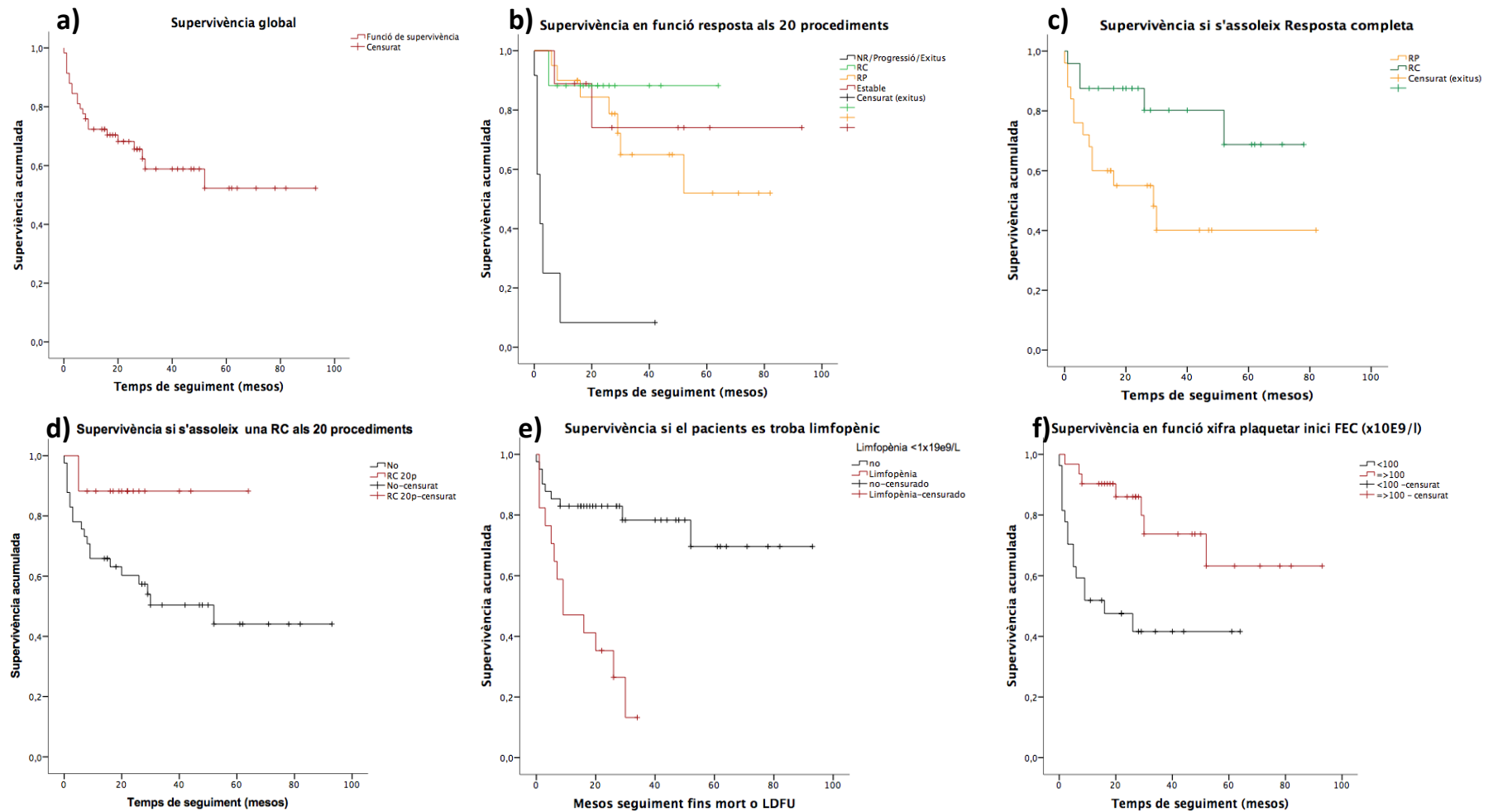


Figura 11. Supervivència global (SG) en mesos (a) SG (b) SG en funció del tipus de resposta. NR: no resposta, progressió, èxitus, RC: resposta completa, RP: resposta parcial, Estable (c) SG entre els responedors si s'assoleix resposta completa (RC) vs. Parcial (RP) (d) en pacients amb MECR crònica segons el si han aconseguit resposta completa després de 20 procediments de FEC (si vs. no) (e) SG en funció de la xifra de limfòcits (superior vs. inferior a $1 \times 10^9/l$) al inici del tractament (f) SG en pacients amb MECR crònica en funció de la xifra de plaquetes al inici del tractament (Superior vs. inferior a 100×10^9 plaquetes/l).

Taula 23. Anàlisi univariat de la supervivència global

| | | Pacients (n,n,%) | | | Supervivència global (%) | | | | Temps (mesos) | | | p | |
|---|----------------|------------------|------|----------|--------------------------|--------|--------|--------|---------------|-------|-------|---------|--------|
| | | Total | Mort | Censurat | 1 any | IC95% | 3anys | IC95% | \bar{x} | IC95% | P75 | | |
| Global | | 58 | 22 | 62 | 68 | 55-80 | 52 | 35-69 | 57 | 44-68 | NA | NA | |
| Resposta p20 | Responedors | 37 | 9 | 76 | 85 | 72-97 | 61 | 39-84 | 60 | 47-72 | NA | <0,001* | |
| | No responedors | 21 | 13 | 38 | 47 | 26-69 | - | - | 37 | 18-55 | | | |
| RC 20p | No | 41 | 20 | 51 | 73 | 60-87 | 43 | 24-61 | 49 | 36-63 | 7 | 0,035* | |
| | Si | 17 | 2 | 88 | 86 | 66-100 | 86 | 66-100 | 57 | 48-66 | 9 | | |
| RC | No | 33 | 18 | 46 | 71 | 49-92 | - | - | 44 | 28-59 | 6 | 0,003* | |
| | Si | 25 | 4 | 84 | 88 | 78-99 | 61 | 38-84 | 66 | 55-76 | 9 | | |
| Tipus resposta | RC | 24 | 5 | 79 | 91 | 78-100 | 70 | 41-98 | 62 | 49-74 | 52 | 0,02* | |
| | RP | 25 | 13 | 48 | 78 | 55-100 | 56 | 25-86 | 40 | 24-55 | 6 | | |
| MECR | Aguda | 25 | 11 | 56 | 58 | 38-78 | 58 | 38-78 | 47 | 31-62 | 5 | 0,79 | |
| | Crònica | 33 | 12 | 66 | 74 | 76-100 | - | - | 59 | 44-73 | 20 | | |
| MECR aguda | Adult | 5 | 5 | 0 | 0 | - | - | - | 2,6 | 0,6-5 | 1 | 0,000* | |
| | Pediàtric | 20 | 5 | 75 | 74 | 54-93 | 74 | 54-93 | 62 | 47-77 | 6 | | |
| MECR crònica | Adult | 19 | 6 | 68 | 65 | 39-91 | 52 | 21-83 | 62 | 43-82 | 30 | 0,41 | |
| | Pediàtric | 14 | 6 | 57 | 64 | 37-89 | 53 | 24-81 | 47 | 44-74 | 16 | | |
| Grau MECR inici FEC | MECR aguda | I-II | 6 | 2 | 67 | 67 | 29-100 | - | - | 18 | 9-27 | 6 | 0,59 |
| | | III-IV | 19 | 8 | 58 | 55 | 31-79 | 55 | 31-79 | 48 | 30-66 | 2 | |
| | MECR crònica | Moderada | 10 | 3 | 70 | 100 | - | 40 | 3-82 | 51 | 32-69 | 30 | 0,68 |
| Greu | | 23 | 9 | 61 | 64 | 44-84 | 58 | 36-79 | 6 | 43-77 | 9 | | |
| Afectació cutània | MECR Aguda | Cutània | 19 | 7 | 63 | 66 | 44-88 | 66 | 44-88 | 52 | 36-70 | 6 | 0,24 |
| | | No | 6 | 4 | 33 | 0 | - | - | - | 11 | 5-19 | 3 | |
| | MECR crònica | Cutània | 28 | 8 | 71 | 86 | 44-100 | 58 | 32-82 | 66 | 50-81 | 29 | 0,006* |
| No | | 5 | 4 | 20 | 20 | 15-55 | - | - | 14 | 7-21 | 9 | | |
| Plaquetes (x10E9/L) | <100 | 27 | 15 | 44 | 45 | 26-65 | 45 | 26-65 | 30 | 19-42 | 3 | 0,003* | |
| | ≥100 | 31 | 7 | 77 | 87 | 75-98 | 65 | 40-89 | 69 | 54-84 | 30 | | |
| Limfòcits <1x10 ⁹ /L al llarg tractament | Si | 17 | 13 | 24 | 34 | 11-57 | - | - | 15 | 9-21 | 5 | <0,001* | |
| | No | 41 | 9 | 78 | 83 | 71-94 | 70 | 51-89 | 71 | 58-84 | 52 | | |

5.4.2 Supervivència lliure de MECR (SLM)

Dels 25 pacients (43%) que assoliren una resposta completa al final del tractament amb FEC, 3 (12%) d'ells presentaren una recaiguda de la MECR i 5 van morir (20%). Dues de les recaigudes van ser molt precoces (als 15 i 30 dies) i la tercera als 13 mesos, totes elles nous brots en noves localitzacions.

La supervivència lliure de MECR (SLM) als 1 i 3 anys va ser del 84% (IC 95% 69-98, 20 pacients en risc) i 66% (IC 95% 44-88, 7 pacients en risc), respectivament (figura 12). El temps mig de supervivència va ser de 44 mesos (IC95% 32-56). La mediana de seguiment dels pacients vius amb resposta completa va ser de 21 mesos (IC95% 12-29, màxim 66 mesos).

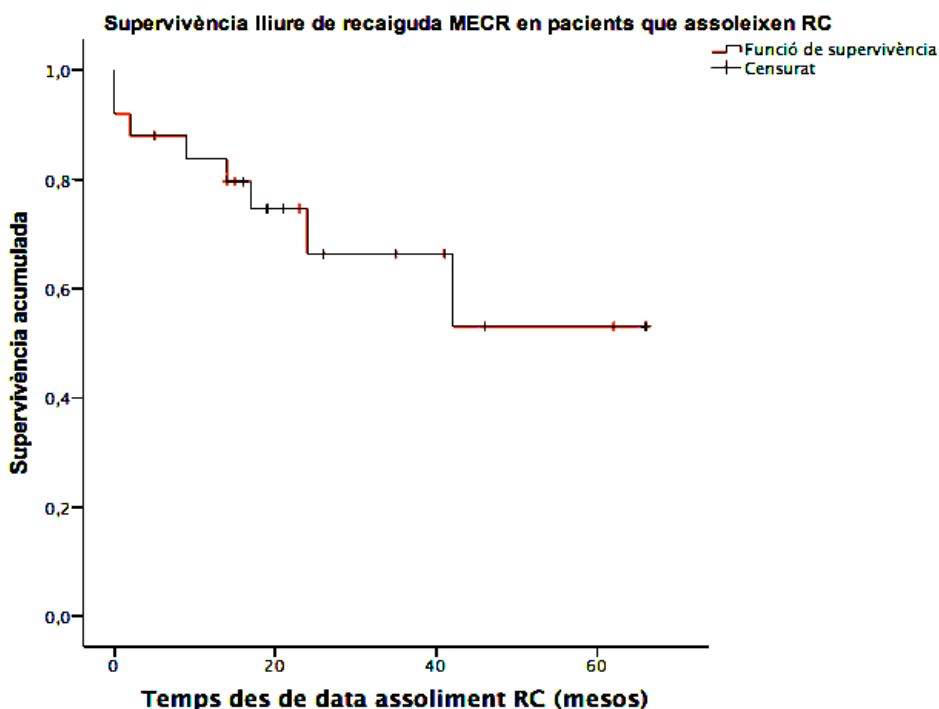


Figura 12. Supervivència lliure de malaltia (MECR) dels pacient que assoliren una resposta completa (n=25).

5.4.3 Recaiguda de la malaltia hematològica




S'han observat 3 casos de recaiguda de la malaltia hematològica de base. Una pacient va presentar una recidiva local del seu limfoma (LBCG) després del primer mes (9 procediments de tractament amb FEC) per una MECR pulmonar encara sense resposta que requeria tractament quimioteràpic. En els altres 2 pacients (1 adult i un pediàtric)

s'havia aconseguit una resposta completa (RC) i s'havia aturat el tractament amb FEC. La pacient adulta va recaure als 7 mesos des de la RC, va rebre de nou tractament quimioteràpic de rescat i es va sotmetre a un segon al·lotrasplantament però finalment van morir en una segona recaiguda precoç. El pacient pediàtric va recaure als 10 mesos des de la RC, en el darrer seguiment seguia viu.

5.5 Anàlisi del producte obtingut a cada procediments

En la majoria de procediments de teràpia cel·lular s'intenta estipular un mínim de cel·lularitat del producte a infondre en pro de la qualitat i l'estandardització del producte. En la FEC,, actualment l'anàlisi cel·lular del producte no és un requisit ni tampoc existeixen un mínim o un màxim de cèl·lules a tractar, sinó que es basa en un volum prefixat , relacionat en alguns casos amb la volèmia del pacient. D'entre els pacients tractats, es va obtenir un hemograma del producte infós suficient per l'anàlisi del producte infós en 45 pacients (78%), que inclouen un total de 1.463 productes cel·lulars infosos (76% del total de procediments). La taula 24 recull l'esquema del procediment i la nomenclatura pels càlculs de l'anàlisi del producte.

Taula 24 Esquema del procediment i de la nomenclatura pels càlculs per l'anàlisi;

| | Pacient | Procediment d'afèresi | Producte |
|---------------------|---|--|---|
| |  |  |  |
| Volum de referència | Volèmia sanguínia | Volum processat pel separador cel·lular (Càlcul automatitzat) | Volum de producte recollit |
| Mostra | Hemograma pacient (Sang total EDTA) | - | Hemograma producte (EDTA) |
| CMN | CMN sang perifèrica | CMN processades | CMN recollides/tractades |

En el protocol habitual de la FEC integrada es tractava un volum prefixat de 1500 ml en pacients adults o pediàtrics ≥ 30 kg; en canvi, en pacients de < 30 kg es processava una volèmia sanguínia més el volum de la sang total per l'encebat del equip. És per això que resulta rellevant la comparació entre pacients adults i pediàtrics. Així doncs, els pacients estudiats (n=45) tenien una volèmia mediana de 3,5 l de la qual es va processar de mediana el 42%. Destaca que en pacients pediàtrics es va processar el 86% de la volèmia (n=26) vs. el 32% en adults (n=19). Analíticament es va treballar de mediana amb un hematòcrit pre-procediment del 33% i uns leucòcits $6,5 \times 10^9/l$ amb un 34% de CMN (taula 25).

Taula 25. Dades sobre el pacient i el procediment d'afèresi.

| Procediments d'afèresi (n=1463) | \bar{x} | m_d | IC95% | | RIQ |
|---|-----------|-------|----------|----------|------|
| | | | Inferior | Superior | |
| Volèmia del pacient (l) | 3,27 | 3,54 | 3,20 | 3,35 | 3 |
| Volum de sang processada (l) | 1,41 | 1,5 | 1,40 | 1,42 | 0 |
| Volum processat respecte volèmia (%) | 53,9 | 42 | 52,6 | 55,1 | 51 |
| en pacients adults (n=19) | 37,5 | 36 | 33,2 | 41,8 | 11 |
| en pacients pediàtrics (n=26) | 73,4 | 86 | 63,9 | 83,0 | 45 |
| Hemograma del pacient (sp) | | | | | |
| Hemoglobina (g/dl) | 11,08 | 11,0 | 11,00 | 11,17 | 2,4 |
| Hematòcrit (%) | 33,27 | 33,0 | 33,00 | 33,52 | 7,2 |
| Leucòcits ($\times 10^9/l$) | 6,88 | 6,50 | 6,66 | 7,10 | 1,73 |
| Granulòcits ($\times 10^9$) | 4,49 | 4,13 | 4,32 | 4,65 | 3,33 |
| Limfòcits ($\times 10^9$) | 1,62 | 1,3 | 1,55 | 1,70 | 1,73 |
| Monòcits ($\times 10^9$) | 0,69 | 0,55 | 0,66 | 0,72 | 0,59 |
| CMN ($\times 10^9$) | 2,48 | 2,02 | 2,37 | 2,58 | 2,26 |
| CMN (%) | 36 | 34 | 35 | 36 | 24 |

CMN, cèl·lules mononucleades calculades com la suma de limfòcits i monòcits; sp, sang perifèrica.

Respecte el producte recollit i posteriorment infós, la mediana de volum va ser 0,2 l, $9 \times 10^9/l$ leucòcits amb un 87% de CMN (taula 26).

Torna a succeir que el percentatge de CMN tractades en pacients pediàtrics va ser superior que el d'adults ($m_d=35\%$ vs. 18%, $p<0,01$), pel que es confirma que en pacients pediàtrics es processa un major percentatge de la volèmia que és tradueix en un major nombre de CMN tractades.

L'eficiència recol·lectora, es a dir la capacitat d'extreure CMN amb l'aparell d'afèresi mediana va ser de 0,56 i la quantitat de cèl·lules tractades –que podríem anomenar dosi

cel·lular– ha estat de $33,78 \times 10^6$ CMN per kg de pes del pacient [CMN tractades/kg pes pacient ($\times 10^6$ /kg)].

Taula 26. Dades sobre el producte recollit, posteriorment tractat i finalment infós.

| Producte (n=1463) | \bar{x} | m_d | IC95% | | RIQ |
|---|-----------|-------|----------|----------|-------|
| | | | Inferior | Superior | |
| Volum producte (l) | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,21 | 0,03 |
| Recompte leucocitari | | | | | |
| Leucòcits ($\times 10^9$ /l) | 11,00 | 9 | 10,56 | 11,45 | 9,6 |
| Granulòcits ($\times 10^9$ /l) | 1,96 | 1,03 | 1,56 | 2,36 | 1,54 |
| Limfòcits ($\times 10^9$ /l) | 8,5 | 6,66 | 8,12 | 8,89 | 9,02 |
| Monòcits ($\times 10^9$ /l) | 0,74 | 0,48 | 0,70 | 0,79 | 0,71 |
| CMN ($\times 10^9$ /l) | 9,20 | 7,18 | 8,79 | 9,61 | 9,45 |
| CMN (%) | 79 | 87 | 79 | 81 | 25 |
| CMN processades ($\times 10^9$) | 3,55 | 2,82 | 3,39 | 3,71 | 3,53 |
| CMN recollides ($\times 10^9$) | 1,84 | 1,47 | 1,75 | 1,92 | 7,19 |
| CMN tractades/kg pes pacient ($\times 10^6$ /kg) | 41,7 | 33,78 | 39,59 | 43,81 | 29,06 |
| % CMN tractades | 35 | 25 | 23 | 37 | 24 |
| en pacients adults (n=19) | 17 | 18 | 13 | 21 | 9 |
| en pacients pediàtrics (n=26) | 48 | 35 | 26 | 61 | 33 |
| Eficiència recol·lectora CMN | 0,63 | 0,56 | 0,59 | 0,66 | 0,31 |

CMN, cèl·lules mononucleades = suma de limfòcits i monòcits; % CMN tractades, (CMN recollides / CMN en sang perifèrica) $\times 100$; Eficiència recol·lectora CMN, CMN producte / CMN processades; sp, sang perifèrica.

5.5.1 Subanàlisi procediments $<1,0 \times 10^9$ /l leucòcits en sang perifèrica

En l'àmbit clínic i també a la literatura es discuteix la utilitat de realitzar una leucoafèresi quan el recompte de leucòcits en sang perifèrica del pacient és inferior a $1,0 \times 10^9$ /l. Aquesta es una qüestió tècnica basada en la capacitat de recollir cèl·lules ("si no hi ha cèl·lules, no se'n poden recollir"), però, com s'ha esmentat anteriorment, no existeix un llindar mínim de cèl·lules a tractar (67).

Dels 1463 procediments analitzats, només en 10 procediments els pacients presentaven valors inferiors a la dita xifra de leucòcits en sang perifèrica. Aquest 10 procediments es van fer en 3 pacients, 2 pacients adults i 1 pediàtric, distribuïts en 5 (procediments 9,10,15,16 i 20), 2 (procediments 14,15 i 18) i 3 (procediments 9 i 10) procediments per pacient. No es pot valorar si això va tenir un efecte en la resposta al tractament d'aquests pacients donat el baix nombre de procediments, però sí s'observà que hi ha capacitat de recollir cèl·lules mononucleades ($m_d=33,8$ vs. $3,8 \times 10^6$ /kg) (taula 27). Destaca que en

aquest procediment, l'eficiència recol·lectora ha estat més alta que en el general dels procediments ($m_d=0,79$ vs. $0,59$). Aquest fet sembla recolzar la decisió en el nostre protocol de no tenir en compte la xifra de leucòcits del pacient per a realitzar la FEC.

Taula 27. Dades sobre el procediment i el producte dels pacients amb leucòcits $<1,0 \times 10^9/l$ en sang perifèrica.

| Procediment / producte (n=10) | \bar{x} | m_d | IC 95% | | RIQ |
|---|-----------|-------|----------|----------|-------|
| | | | Inferior | Superior | |
| Recompte leucocitari en pacient (sp) | | | | | |
| Leucòcits ($\times 10^9/l$) | 0,54 | 0,56 | 0,33 | 0,76 | 0,63 |
| Granulòcits ($\times 10^9$) | 0,86 | 0,72 | 0,27 | 1,46 | 1,40 |
| Limfòcits ($\times 10^9$) | 0,08 | 0,07 | 0,04 | 0,10 | 0,63 |
| Monòcits ($\times 10^9$) | 0,10 | 0,05 | 0,02 | 0,19 | 0,26 |
| CMN ($\times 10^9$) | 0,18 | 0,13 | 0,09 | 0,27 | 0,27 |
| CMN (%) | 43 | 38 | 21 | 67 | 57 |
| Volum producte (l) | 0,18 | 0,19 | 0,13 | 0,24 | 0,03 |
| Recompte leucocitari del producte | | | | | |
| Leucòcits ($\times 10^9/l$) | 1,95 | 1,85 | 1,06 | 2,83 | 1,73 |
| Granulòcits ($\times 10^9/l$) | 0,36 | 0,22 | 0,13 | 0,59 | 0,65 |
| Limfòcits ($\times 10^9/l$) | 0,87 | 0,58 | 0,31 | 1,43 | 1,34 |
| Monòcits ($\times 10^9/l$) | 0,21 | 0,17 | 0,08 | 0,34 | 0,22 |
| CMN ($\times 10^9/l$) | 0,97 | 0,85 | 0,52 | 1,41 | 1,92 |
| CMN (%) | 55 | 48 | 38 | 73 | 52 |
| CMN processades ($\times 10^9$) | 0,27 | 0,20 | 0,14 | 0,41 | 0,41 |
| CMN recollides ($\times 10^9$) | 0,20 | 0,18 | 0,10 | 0,30 | 0,16 |
| CMN tractades/kg pes pacient ($\times 10^6/kg$) | 3,39 | 3,84 | 1,94 | 4,84 | 2,74 |
| % CMN tractades | 35,1 | 32,33 | 19,77 | 50,35 | 27,47 |
| Eficiència recol·lectora CMN | 0,82 | 0,79 | 0,46 | 1,19 | 1,18 |

CMN, cèl·lules mononucleades = suma de limfòcits i monòcits; % CMN tractades, (CMN recollides / CMN en sang perifèrica) $\times 100$; Eficiència recol·lectora CMN, CMN producte / CMN processades; sp, sang perifèrica.

Amb la intenció d'analitzar la recollida cel·lular en situacions de baix recompte cel·lular, s'han revisat els procediments dels pacients amb limfòcits $<1,0 \times 10^9/l$ en sang perifèrica. Tampoc no existeix un mínim de limfòcits a processar, així doncs ha estat una decisió arbitrària. S'han detectat 594 procediments on el pacient tenia limfòcits $<1,0 \times 10^9/l$ en sang perifèrica (40% del total de procediments recollits) entre 34 pacients diferents; 12 pacients adults i 22 pediàtrics.

Com es podia esperar, els pacients tenien xifres de leucòcits correctes ($m_d = 3,78 \times 10^9/l$), molt lluny de la leucopènia, però la xifra mediana de limfòcits era baixa ($m_d=0,46 \times 10^9/l$) i amb un total de CMN era inferior a $1 \times 10^9/l$ ($m_d=0,95 \times 10^9/l$) en sang perifèrica. Respecte del producte recollit, la dosi cel·lular infosa va ser inferior a la general ($m_d=25,46$ vs.

33,78), com era esperable, però destaca que novament l'eficiència recol·lectora va ser millor que la general ($m_d = 0,64$ vs. $0,56$), pel que podem dir que l'aparell millora la seva eficiència recol·lectora de CMN en situació de baix recompte cel·lular (taula 28).

Taula 28. Dades sobre el procediment i el producte dels pacients amb limfòcits $<1,0 \times 10^9/l$ en sang perifèrica.

| Procediment /producte (n=593) | \bar{x} | m_d | IC 95% | | RIQ |
|---|-----------|-------|----------|----------|-------|
| | | | Inferior | Superior | |
| Recompte leucocitari del pacient (sp) | | | | | |
| Leucòcits ($\times 10^9/l$) | 4,52 | 3,78 | 4,21 | 4,84 | 3,09 |
| Granulòcits ($\times 10^9$) | | | | | |
| Limfòcits ($\times 10^9$) | 0,48 | 0,46 | 0,46 | 0,50 | 0,19 |
| Monòcits ($\times 10^9$) | | | | | |
| CMN ($\times 10^9$) | 0,98 | 0,95 | 0,94 | 1,01 | 0,66 |
| CMN (%) | 26 | 22 | 25 | 27 | 17 |
| Volum producte (l) | | | | | |
| | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,21 | 0,03 |
| Recompte leucocitari del producte | | | | | |
| Leucòcits ($\times 10^9/l$) | 6,4 | 5,4 | 5,99 | 6,82 | 3,8 |
| Granulòcits ($\times 10^9/l$) | 2,84 | 1,5 | 1,86 | 3,81 | 1,74 |
| Limfòcits ($\times 10^9/l$) | 3,70 | 3,12 | 3,43 | 3,97 | 2,83 |
| Monòcits ($\times 10^9/l$) | 0,53 | 0,36 | 0,48 | 0,57 | 0,52 |
| CMN ($\times 10^9/l$) | 4,2 | 3,55 | 3,90 | 4,49 | 3,18 |
| CMN (%) | 66 | 70 | 64 | 68 | 30 |
| CMN processades ($\times 10^9$) | 0,85 | 0,72 | 0,79 | 0,92 | 3,09 |
| CMN recollides ($\times 10^9$) | 1,28 | 1,25 | 1,23 | 1,34 | 0,93 |
| CMN tractades/kg pes pacient ($\times 10^6/kg$) | 33,24 | 25,46 | 29,58 | 36,91 | 29,89 |
| % CMN tractades | 53,15 | 39,24 | 47,9 | 58,38 | 37,36 |
| Eficiència recol·lectora CMN | 0,78 | 0,64 | 0,71 | 0,85 | 0,42 |

CMN, cèl·lules mononucleades = suma de limfòcits i monòcits; % CMN tractades, (CMN recollides / CMN en sang perifèrica) $\times 100$; Eficiència recol·lectora CMN, CMN producte / CMN processades; sp, sang perifèrica.

D'aquest 34 pacients analitzats, 15 van realitzar $>80\%$ dels procediments sense augmentar la xifra de limfòcits en sang perifèrica, es a dir $>80\%$ del procediments es van realitzar amb $<1,0 \times 10^9/l$ limfòcits en sang perifèrica. I en 2 pacients en $>50\%$ del procediments. Es pot consultar l'anàlisi de la resposta en el punt 5.3.6 *Anàlisi de factors relacionats amb la resposta al tractament* i la supervivència en el punt 3.4.

5.6 Evolució de l'activitat de FEC al BST

El programa de FEC en el BST va començar al 2009 i es va realitzar de forma centralitzada al BST Vall d'Hebron fins tot el 2014. Al gener de 2015 es va descentralitzar el programa de forma progressiva en centres BST de Sant Pau, Bellvitge, Badalona i Sant Joan de Déu. A continuació s'analitzen el total de pacients tractats en tot aquest període (2009-2018), el nombre de procediments de FEC realitzats, les malalties per a les que s'ha indicat la FEC i l'efecte de la descentralització en els mateixos ítems.

5.6.1 Nombre de pacients tractats

Entre el 2009 i el 2018 es van tractar 267 pacients; 185 adults (69%) i 82 pediàtrics (31%), amb una ràtio 1,2 home/dona (55% vs. 45%). S'observa un clar increment en el nombre de pacients tractats amb un primer pic en el 2013 i un pic màxim al 2017. Al 2015 es duplica el nombre de pacients tractats, coincidint t a amb el moment de la descentralització del procés. (figura 13)

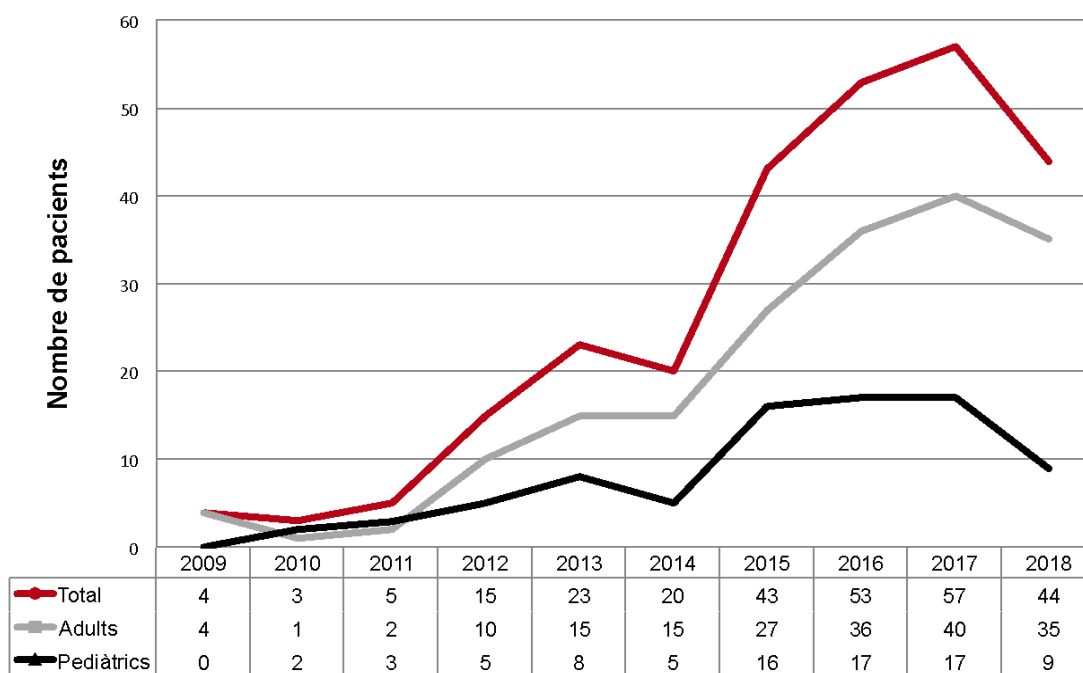


Figura 13. Nombre de pacients tractats amb FEC al BST en el període 2009-2018. Representació del total de pacients (línia vermella), pacients adults (línia grisa) i pacients pediàtrics (línia negra).

5.6.2 Nombre de procediments realitzats

Els 267 pacients tractats es tradueixen en 4504 procediments, 3227 procediments en adults (67%) i 1554 procediments en pacients pediàtrics (33%). El BST Vall d'Hebron va realitzar el 61% dels procediments (n=2989), en concret el 70% dels procediments en adults (n=2081) i el 90% dels procediments en pediàtrics (n=1395). Els centres que tracten pacients pediàtrics són BST Sant Pau i Hospital Sant Joan de Déu. A la figura 14 es detallen el nombre de procediments anuals i a la figura 16 els procediments realitzats per centre.

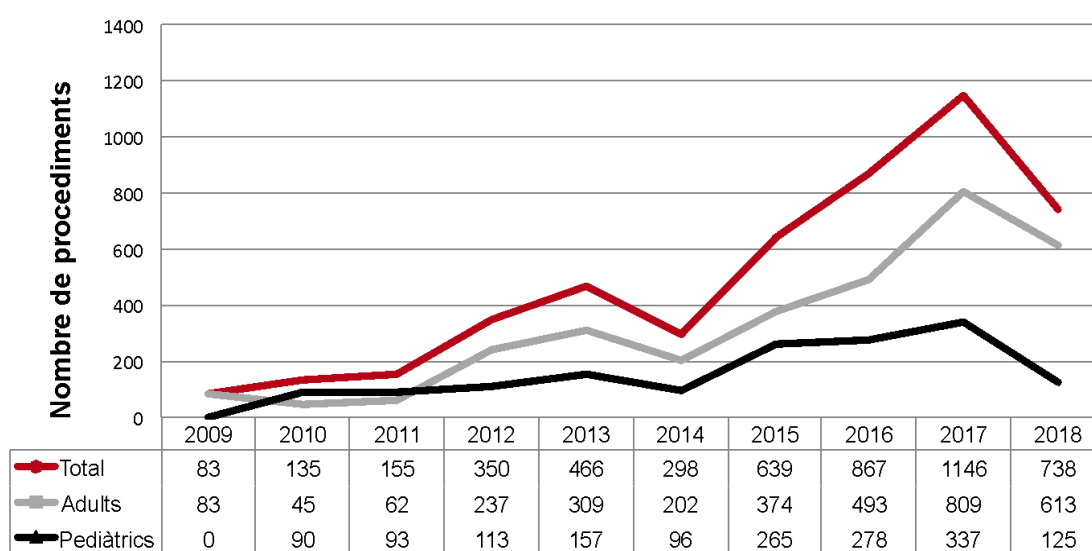


Figura 14. Nombre de procediments anuals de FEC en el període 2009-2018. Representació del total del total de pacients (línia vermella), pacients adults (línia grisa) i pacients pediàtrics (línia negra).

5.6.3 Indicacions de la FEC

La principal indicació per la realització de FEC ha estat la malaltia de l'empelt contra el receptor (n=212; 80%), seguit per la síndrome de Sézary (n=41; 15%), la malaltia de Crohn (n=7; 2,6%), l'esclerodèrmia (n=4; 1,5%) i la fascitis eosinofílica (n=2; <1%). El BST del centre de Bellvitge és el que ha tractat un major nombre de pacients amb síndrome de Sézary (27 dels 41 pacients; 66%) i en general també de patologia cutània no MECD, atribuïble a la importància de la unitat de patologia dermatològica oncològica d'aquest hospital (Taula 15).

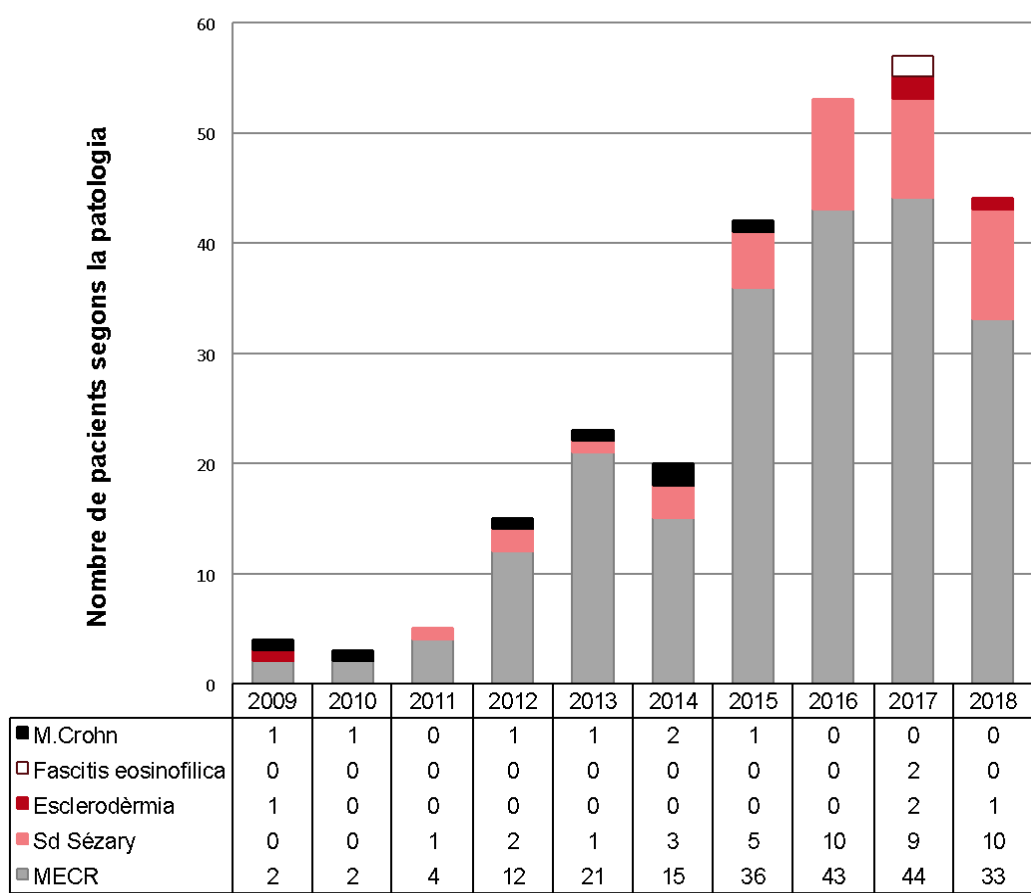


Figura 15. Distribució de la patologia per la que s'indicà el tractament amb FEC (2009-2018)

5.6.4 Redistribució de l'activitat després de la descentralització

Com hem comentat, fins al 2015 tots els pacients es tractaven al BST Vall d'Hebron. Durant aquest mateix any es va iniciar la descentralització en el BST Sant Pau, BST Badalona i BST Bellvitge. L'Hospital Sant Joan de Déu es va incorporar al 2018. Per analitzar els canvis en l'activitat arrel de la descentralització, obviem l'any 2015 quan es produeix la descentralització progressiva i comparem el nombre de pacients tractats durant els 3 anys previs (període 2012-2014, n=58) i els 3 anys posteriors a la descentralització (període 2016-2018, n=154). Com esperàvem, s'observà un increment en el nombre de pacients tractats entre els dos períodes (n=58 vs. n=154) i un increment del 10% (58% vs. 48%) del nombre de pacients provinents d'altres centres (centres no Vall d'Hebron) (figura 15).

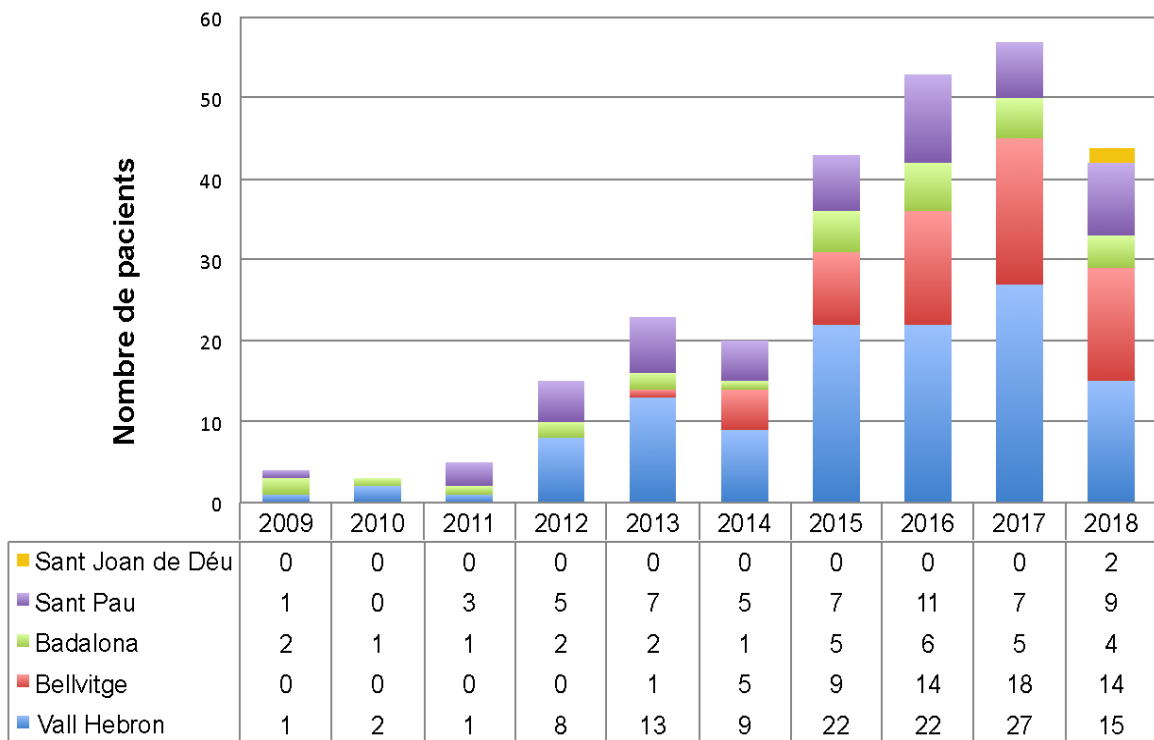


Figura 16. Nombre de pacients tractats entre 2009-2018 en funció del centre d'origen. L'Hospital de Bellvitge va tractar el primer pacient amb FEC al 2013. L'Hospital Sant Joan de Déu d'Esplugues inicià el programa d'al·lotrasplantament al 2016 i tractà el primer pacient amb FEC al 2018.

En el darrer període 2016-2018, l'activitat mitjana es reparteix pels centres de la següent manera: 42% Vall Hebron (n=64) , 30% Bellvitge (n=46), 18% Sant Pau (n=27), 10% Badalona (n=10) i la darrera incorporació de Sant Joan de Déu amb 2 pacients al 2018 (1%) (taula 29).

Taula 29. Comparació de la activitat segons els centres en un període de 3 anys previ (2012-2014) i posterior (2016-2018) a la descentralització de la FEC al BST.

| | Període 2012-2014 | | Període 2016-2018 | |
|----------------|-------------------|------------|-------------------|------------|
| | n | % | n | % |
| BST | | | | |
| Vall Hebron | 30 | 52 | 64 | 42 |
| Bellvitge | 6 | 10 | 46 | 30 |
| Badalona | 5 | 9 | 15 | 10 |
| Sant Pau | 17 | 29 | 27 | 18 |
| St Joan de Déu | cap | cap | 2 | 1 |
| Total | 58 | 100 | 154 | 100 |

6. Discussió

Aquest estudi mostra que la fotoafèresis extracorpòria es una opció útil i segura en pacients amb malaltia de l'empelt contra receptor d'aparició post-trasplantament al·logènic. Analitza 8 anys d'experiència en l'ús d'un protocol estandarditzat utilitzat en pacients adults (41%) i pediàtrics (59%). S'observa una resposta del 64% i una supervivència a l'any entre els responedors del 86%. Aquests resultats són comparables als de les sèries més llargues fins ara publicades de pacients adults i pediàtrics (33,68,69). Analitzar el producte infós ha permès definir que la nostra dosi cel·lular mediana es de $33,78 \times 10^6$ CMN per kg de pes del pacient, que equival a una mediana del 25% de les seves CMN. S'ha observat que l'eficiència recollidora de l'aparell Cellex és superior en pacients amb xifres inferiors de cèl·lules mononucleades, el qual permet treballar en pacients amb recomptes baixos de CMN en sang perifèrica. La tendència observada en el nombre de pacients tractats anualment i l'augment d'altres patologies no-MECR fa pensar que la FEC actualment es un tractament més accessible per als pacients.

Qui i com hem tractat

A la nostra sèrie de pacients, la FEC es va utilitzar principalment com a segona (17%) i tercera (53%) línia terapèutica amb resultats similars. Només 1 pacient afecte d'una MECR crònica, amb contraindicació de l'ús de corticoides per una aspergil·losi invasiva, ho va rebre com a primera línia aconseguint una RC als 2 mesos. La FEC es considera, en general, un tractament de segona línia en la MECR post-TPH (39), encara que existeixen estudis en primera línia tant en monoteràpia (70,71) com en combinació amb corticosteroides (32,72,73). No s'han pogut agrupar els pacients en funció del tractament immunosupressor previ donada la gran variabilitat d'opcions administrades.

Seguint les recomanacions publicades del moment (34), tots els pacients van rebre el mateix esquema terapèutic de dos procediments setmanals durant quatre setmanes i després dos procediments quinzenals com a mínim fins als 20 procediments independentment de si es tractava d'una MECR aguda o crònica. En general la FEC es va començar abans del mes des del diagnòstic de la MECR aguda i al voltant dels 5 mesos en la crònica. La mediana de tractaments va ser de 5 mesos i 24 procediments en la MECR aguda i de 9 mesos i 39 procediments en la MECR crònica. Les guies d'experts de 2017(74) i 2020(75,76) recomanen fer tractaments més intensius, es a dir esquemes setmanals i 2-3 procediments setmanals, amb una duració mínima de 3 mesos en la MECR aguda i 6 mesos per la crònica. El nostre esquema segueix estant alineat amb aquestes recomanacions, però els esquemes terapèutics no son universals entre centres

i tampoc ho són els procediments tècnics dificultant la comparació de les experiències entre centres. No s'ha pogut verificar que la percepció subjectiva de que els pacients pediàtrics responen abans i fan tractaments més curts.

Pacients de baix pes

Un dels problemes al que ens enfrontem a nivell tècnic és el tractament de pacients pediàtrics de molt baix pes (<20kg)(69,77,78). La nostra sèrie inclou un alt percentatge de pacients de baix pes (Pes<30kg; n=22) dels quals 14 eren de molt baix pes (12 <20kg i 2 <10 kg), la sèrie més llarga reportada en el sistema Cellex (75). Si ens comparem amb les sèries publicades de pacients pediàtrics, no hem tingut una major toxicitat pel citrat (n=6), hipotensió (n=2), nàusees (n=2) ni sobrecàrrega de volum (n=2).

Seguretat del tractament

La FEC es pot considerar un procediment segur i ben tolerat. En la nostra sèrie, rares ocasions l'estat funcional dels pacients va ser una limitació per poder realitzar el tractament, en concret van ser casos de sagnat cerebral o pulmonar massiu en context d'infeccions fúngiques. En pacients amb sagnat digestiu s'ha observat un increment del volum de deposicions diarreïques hemàtiques de forma autolimitada en les següents 24h, ja descrita a la literatura (79).

Destaca que es van produir dos episodis d'anèmia hemolítica autoimmune en les que no podem descartar l'existència d'una relació amb l'estímul transfusional. Tots dos casos van necessitar de tractament amb corticosteroides i rituximab. En els pacients amb MECR crònica poden detectar-se fins a un 62% d'autoanticossos, tot i així no s'ha pogut demostrar que tinguin cap relació amb l'activitat ni gravetat de la pròpia MECR (80). Un dels pacients a més va desenvolupar un al·loanticòs (Anti-E). Un estudi del 2017, (24) posa en entredit que els pacients amb malalties hematològiques siguin susceptibles a crear més al·loanticossos que la població sana, i encara menys després de sotmetre's a un Al·loTPH, cosa que explicaria que no sigui una situació freqüent en el nostre servei de transfusió. Tal i com ja s'ha comentat, conèixer el fenotip eritrocitari amb antelació de donant i receptor de les cèl·lules progenitores hematopoètiques pot ajudar a seleccionar millor les hematies a transfondre amb la intenció d'evitar aquesta al·loimmunització.

Accessos venosos

Donada la necessitat d'un flux d'extracció alt i constant durant 2-3h es freqüent l'ús de vies centrals (81), com en el nostre cas que es va utilitzar en el 90% dels pacients. Només el 54% dels CVC van resistir tot el tractament sencer. Al analitzar les complicacions relacionades amb els CVC s'observa una elevada incidència d'infecció, 17% vs. 2-3% de l'esperada (24,82), encara que només 4 varen tenir repercussió clínica, resolent-se de manera favorable- També s'observa una elevada incidència de la pèrdua accidental del CVC (18%), que es podria explicar pel gran nombre de CVC no tunnelitzats (36%) i de localització jugular (64%), sobretot en pacients pediàtrics, en els que ja es conegut un major risc d'extracció i d'infecció (83). En la nostra sèrie, també és confirma que els CVC tunnelitzats tenen una major durabilitat (\bar{x} 6,5 mesos vs. 2,4 mesos), pel que seria una àrea de millora utilitzar-los en tots el pacients.

Al 2018 va la FDA va llençar un comunicat d'alarma (1) per dos casos de tromboembolisme pulmonar. A la nostra sèrie, un pacient va presentar una trombosi del CVC als 36 dies després de la seva col·locació.

Infeccions

Durant el període de tractament el 79% del pacients van presentar una incidència d'infeccions víriques, bacterianes i fúngiques del 54%, 36% i 8%. Una incidència més baixa del habitual si ho comparem amb l'experiència de García-Cadenas et al. (84) que revisa el patró de les Infeccions en 127 pacients adults amb MECR aguda tractats amb inolinomab o ertanercept detecten una incidència acumulada al any d'infeccions víriques per CMV (65%), BK (15%) i VEB (5%) , 74% bacterianes i 14 % fúngiques.

Característiques del producte cel·lular obtingut i tractat

L'eficiència recol·lectora, es a dir la capacitat d'extreure CMN amb l'aparell d'afèresi, mediana va ser de 0,56 i la quantitat de cèl·lules tractades o el que també podríem anomenar dosi cel·lular de $33,78 \times 10^6$ CMN per Kg pes pacient. Per poder-ho comparar-ho amb la resta de la literatura hem de parlar del percentatge de cèl·lules mononucleades tractades en els nostres pacients (m_d 25% IC95% 23-37) es superior al 5-15% que descriu l'equip desenvolupador (Edelson et al.)(1) però està en línia amb altre estudis enfocats en l'anàlisi específic del producte en Cellex com per exemple m_d 22% IC95% 19-25 de Bueno et al. (21), m_d 29,7% de Liu et al. (85). A més, en el pacient pediàtric, es processa una major quantitat de sang (86% vs. 36% volèmia) a cada procediment,

tractant un major percentatge de CMN (Adults m_d 18 IC95% 13-21 vs. Pediatrics m_d =35% IC95% 26-61; $p<0,01$). Aquesta diferència no s'ha traduït en una millor resposta ni una millor supervivència en els pacients pediàtrics. L'objectiu de cèl·lules a tractar es una de les necessitats a definir per part de la comunitat científica per ajudar en la homogeneïtzació i individualització dels tractaments amb FEC (11). Sobretot de cara al pacients pediàtrics i en pacients amb una xifra baixa de leucòcits, per evitar el sobretractament (32). Algunes guies recomanen no realitzar FEC en pacients amb una xifra de leucòcits en sang perifèrica inferior a $1 \times 10^9/l$ leucòcits. (56,57,86) Només 10 dels procediments monitoritzats es van realitzar amb una xifra de leucòcits $<1 \times 10^9/l$. Tot i que no es pot valorar la resposta, si podem afirmar que l'equip Cellex permet recollir una xifra acceptable de CMN (m_d 33,8 vs. $3,84 \times 1 \times 10^6/Kg$). Per tant podríem esperar veure una resposta, tal i com succeeix amb la modalitat de mini-FEC on es processen només 100-200ml de sang total amb capacitat per assolir una resposta completa (57,86).

Resposta al tractament

La nostra sèrie reproduïx els resultats publicats a la literatura en quan a eficàcia del procediment. ja sigui de forma global o en funció del òrgan afectat (87) El 75% dels pacients aconseguixen una RP durant el primer mes de tractament i el 59% assoleix una RC en una mitjana de 71 dies (RIQ 61-97). Si ens enfocem en la resposta dels pacients en el moment de la primera avaluació (20 procediments) destaca que el 84% dels pacients amb RC seguien vius i mantenien la RC en el darrer seguiment; i que el 30% dels pacients que estaven en RP van assolir posteriorment una RC. Una de les dificultats alhora de decidir aturar el tractament són els pacients que es queden en situació d'estabilitat clínica. Només en cas de MEQR pulmonar, l'estabilitat clínica s'accepta actualment com a evidència de resposta al tractament. Es interessant veure que 5 dels 9 pacients en situació d'estabilitat als 20 procediments (3-4 mesos), i que es van decidir seguir tractant, van aconseguir millorar la resposta en forma de 3 RP i 2 RC mantingudes durant el seguiment, llevat d'1 èxitus estant en RP. Aquests resultats concordes amb altres resultats en la literatura que recolzen el insistir en el tractament més enllà dels 6 mesos en pacients amb MEQR crònica. (68)

Al analitzar els factors que influeixen en la resposta, s'observa una millor taxa de resposta en els pacients pediàtrics (HR 5,6; IC 95% 1,9-16 ; $p=0,002$), per a la MEQR aguda (HR 4,4; IC 95% 1,9-10; $p=0,001$) i una xifra plaquetar $>100 \times 10^9/l$ (HR 2,7; IC 95% 1,2-6 $p=0,015$). Però no es confirma en anàlisi multivariant.

Poder disminuir o retirar el tractament corticoide es una de les avantatges d'utilitzar la FEC.(7,68,88) El descens en >50% de la dosi de corticosteroides es va aconseguir en el 76% dels pacients (88% MECR aguda vs. 67% MECR crònica) en una mitjana de 57 dies (RIQ 30-92), abans dels 3 mesos esperables. (68,70,89) Es van aturar en el 40% dels pacients en una mitjana de 253 dies (RIQ 150-518), un percentatge superior al 23% descrit en la revisió de MECR aguda i crònica. (22) Els pacients amb MECR aguda van aconseguir un descens i l'aturada més ràpidament.

Supervivència i mortalitat

La supervivència global als 1 i 3 anys va ser del 68% (IC95% 55-80) i 52% (IC95% 35-69) amb una mediana de seguiment dels pacients vius de 26 mesos (IC95% 13-38, màxim 84 mesos). La supervivència lliure de MECR (SLM) als 1 i 3 anys va ser del 84% (IC 95% 69-98) i 66% (IC 95% 44-88) respectivament. El temps mig de supervivència va ser de 44 mesos (IC95% 32-56). La mediana de seguiment dels pacients vius amb resposta completa va ser de 21 mesos (IC95% 12-29, màxim 66 mesos). Dels 25 pacients (43%) que assoliren una resposta completa al final del tractament amb FEC, 3 (12%) d'ells presentaren una recaiguda de la MECR i 5 van morir (20%). Dues de les recaigudes van ser molt precoces (als 15 i 30 dies) i la tercera als 13 mesos, totes elles nous brots en noves localitzacions.

Assolir una resposta als 20 procediments ha estat clau per una millor SG, sobretot si s'assoleix una RC, doncs en la nostra sèrie de casos es comporten com RC consolidades. Entre els pacients amb MECR crònica, els que tenien una afectació cutània tenen una millor SG, però existeix un fort biaix de representació en la mostra. En qualsevol cas, la tendència actual es de no diferenciar entre la presència o no d'afectació cutània, tal i com es reflecteix en les darreres guies ASFA per indicar el tractament amb FEC (90).

Fins ara no s'ha pogut demostrar que existeixi un risc de recaiguda de la malaltia de base amb el tractament amb FEC, pensant en la pèrdua del efecte empelt contra leucèmia que confereix la MECR (90). Això podria explicar-se pel fet que són pacients que consoliden el seu atac a la malaltia hematològica al haver presentat precisament MECR. En la nostra sèrie de casos, 2 pacients trasplantat per una leucèmia aguda van recaure abans del any des de l'assoliment de la resposta completa i també d'haver-se aturat el tractament amb FEC.

Avaluació de la implementació del programa FEC al nostre centre

El programa de FEC al centre Vall d'Hebron amb el sistema Cellex de Therakos, està consolidat tècnica i logísticament. S'ha passat de tractar 2 malalts a l'any als 16 pacients al mes. El procés de descentralització de la unitat, en 4 centres més, ha permès 1) incrementar el nombre de malalts tractats, tant per la confiança de l'equip mèdic prescriptor com per la comoditat del pacient, 2) diversificar les patologies a tractar i 3) impulsar el coneixement i l'experiència disposant de més personal infermer i mèdic especialista.

Des del punt de vista logístic, passen una mitjana de 7 dies des de la sol·licitud formal del tractament al banc de sang fins al dia que s'inicia, un temps acceptable i que en casos de necessitat per extrema urgència s'ha escurçat a 24 hores laborables. La demora des del diagnòstic de la MECR fins a la prescripció de FEC va ser d'una mitjana de 27 dies per a la MECR aguda i de 5 mesos per la crònica.

Limitacions del estudi

La principals limitacions del estudi son: 1) el seu caràcter retrospectiu; 2) una mostra limitada de pacients, tot i que la majoria d'estudis no recullen més de 100 pacients; 3) l'heterogeneïtat del tipus d'afectació en la MECR, 4) acompanyada d'una gran variabilitat del tractament immunosupressor previ i concomitant, sobretot de tractaments que tenen un efecte de llarga duració i podrien estar potenciant la resposta a la FEC; i 5) la dificultat habitual per avaluar la resposta en els estudis de MECR, sobretot en la forma crònica, que s'ha intentat minimitzar utilitzant la de la darrera proposta d'estandardització dels NIH, revisada 2014.

Comparativament, a favor d'aquest estudi, es destaca 1) la inclusió de pacients adults i pediàtric, fins i tot de pacients de molt baix pes, 2) la utilització d'un mateix esquema terapèutic; 3) l'ús del mateix sistema de FEC (Cellex); i 4) la revisió de l'avaluació dels historials dels pacients a càrrec d'un sol metge per minimitzar el biaix d'observador.

7. Conclusions

Les conclusions que es deriven d'aquest estudi són:

- La fotoafèresi extracorpòria és un tractament segur, que permet tractar pacients de fins a molt baix pes i amb una condició física molt afectada. Els efectes secundaris observats han estat els habituals en les afèresis terapèutiques.
- Amb les limitacions d'un estudi retrospectiu i d'una mostra limitada de pacients de característiques molt heterogènies, es pot concloure que la resposta global i la supervivència estan en línia amb les dels resultats publicats a la literatura.
- L'anàlisi de la resposta després de realitzar 20 procediments ha resultat ser una bona estratègia per avaluar l'eficiència envers l'assoliment d'una resposta completa consolidada.
- Respecte del producte infós, destaca que tractar un major nombre de cèl·lules mononucleades no s'ha traduït en una millor resposta al tractament ni a una millor supervivència global.
- El programa de fotoafèresi extracorpòria en el nostre centre s'ha consolidat tècnica i logísticament, permetent acumular suficient experiència clínica i diversificar les patologies en les que s'utilitza, alhora que pot facilitar-ne l'accés als pacients que ho necessiten.

8. Línies de futur

D'aquest estudi es preveuen les següents línies de recerca futures:

- **Canvi de patologia d'indicació FEC.** Tot hi que la FEC s'adreçava d'inici al tractament del limfoma cutani de cèl·lula T, a Catalunya no s'havia difós el seu ús. En els darrers anys, gràcies a la implementació en el BST de Bellvitge, s'ha difós i potenciat el seu ús, en la que segueix sent la única indicació de primera línia. En canvi, per a la MECR, la patologia per la que es va implementar la FEC al BST, competeix cada vegada més amb nous fàrmacs i les seves múltiples combinacions. Això s'explicaria pel fet que aquest nous fàrmacs són d'administració oral i/o endovenosa, predilecta tant per als metges com per als pacients en funció de la seva facilitat i rapidesa. Tot i així, la FEC, té un rol important en el tractament de en la MECR en pacients corticodepenents i/o refractaris i en pacients en que està contraindicat afegir fàrmacs immunosupressors, com per exemple en cas de malalties infeccioses sistèmiques. Així doncs, el curs natural seria acotar el perfil dels pacients amb que estaria indicada la teràpia amb FEC i estudiar el seu ús en altres patologies.
- **Quan esperem resposta?** No disposem de biomarcadors per identificar els pacients responedors, ni tampoc pel seguiment de la resposta, raó per la qual és difícil saber quan cal finalitzar el tractament amb FEC. Calen estudis per millorar el coneixement sobre el seu mecanisme d'acció i els biomarcadors relacionats.
- **Dosi cel·lular mínima i màxima.** En l'àmbit de la medicina, per a qualsevol fàrmac cal una dosificació que permeti ajustar a cada pacient de forma individualitzada i minimitzar així els efectes indesitjables (infra o suprtractament). Com a teràpia cel·lular, interessa conèixer la dosi mínima i màxima per aconseguir l'efecte desitjat, evitar efectes indesitjables, escurçar els procediments i/o la durada del tractament amb FEC i facilitar la logística, tant hospitalària com del pacient. Això contribuiria a l'estandardització interna, nacional i internacional, dels esquemes terapèutics. Ara que coneixem la dosi cel·lular que s'infon en els nostres procediments, caldria veure com pot influir en el resultat del tractament.
- **Accessos venosos.** Els principals efectes secundaris de la FEC es deuen a la infecció i/o mal funcionament dels accessos venosos. Països com Àustria i els EUA utilitzen dispositius de tipus *Port-a-cath* que actualment no estan

disponibles al nostre país. Necessitem millors dispositius, millor implantació i millor maneig multidisciplinari. Actualment s'està implementant un programa de col·locació d'accessos venosos perifèrics guiats per ecografia, realitzada *in situ* pel mateix personal d'infermeria que realitzarà el procediment de FEC. Això podria potenciar l'ús d'accessos venosos perifèrics i evitar els catèters venosos centrals.

9. Bibliografia

Bibliografia segons estil de citació del sistema Vancouver

1. Edelson RL. Mechanistic insights into extracorporeal photochemotherapy: Efficient induction of monocyte-to-dendritic cell maturation. *Transfus Apher Sci.* 2014;50(3):322–9.
2. Gasparro FP, Dall'Amico R, Goldminz D, Simmons E, Weingold D. Molecular aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med.* 1989;62(6):579–93.
3. Melough MM, Cho E, Chun OK. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks. *Food Chem Toxicol.* 2018;113(October 2017):99–107.
4. Hannani D, Gabert F, Laurin D, Sall M, Molens JP, Hequet O, et al. Photochemotherapy induces the apoptosis of monocytes without impairing their function. *Transplantation.* 2010;89(5):492–9.
5. 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 2. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2021;35(1):27–49.
6. Therakos I. Therakos Cellex photopheresis system Operator's Manual. Therakos, Inc. 2010. p. 1–382.
7. Whittle RM, Denney H, Chantry AD, Alfred A, Taylor PC. Comparison of the CELLEX™ and UVAR-XTS™ closed-system extracorporeal photopheresis devices in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Apher.* 2017;32(6):462–73.
8. Andreu G, Leon A, Heshmatis F, Tod M, Menkes CJ, Baudelot J, et al. Extracorporeal Photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders. *Transfus Sci.* 1994;15(4):443–54.
9. Heshmati F, Andreu G. Extracorporeal photochemotherapy: A historical perspective. *Transfus Apher Sci.* 2003;28(1):25–34.
10. Perotti C, Sniecinski I. A concise review on extracorporeal photochemotherapy: Where we began and where we are now and where are we going! *Transfus Apher Sci.* 2015;52(3):360–8.
11. Edelson R, Wu Y, Schneiderman J. American council on ECP (ACE): Why now? *J Clin Apher.* 2018;33(4):464–8.
12. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis — An Overview. *Front Med.* 2018;5(article 236):1–8.
13. Thangavelu G, Blazar BR. Achievement of Tolerance Induction to Prevent Acute Graft-vs . -Host Disease. *Front Immunol.* 2019;10(March):1–17.

14. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients. *Br J Haematol.* 1999;107(4):707–11.
15. Girardi M, Schechner J, Glusac E, Berger C, Edelson R. Transimmunization and the evolution of extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2002;26(3):181–90.
16. Hannani D. Extracorporeal Photopheresis: Tolerogenic or Immunogenic Cell Death? Beyond Current Dogma. *Front Immunol.* 2015;6(July):1–4.
17. Maria Gomes da Silva, Lara Ferreira Neto, António Guimarães, Alexandra Machado, António Parreira MA, Bone Marrow Transplantation Unit, Hematology Department, Instituto Português de Oncologia, Lisbon P, Key. Long-term follow-up of lymphocyte populations and cellular cytokine production in patients with chronic graft-versus-host disease treated with extracorporeal photopheresis *We. Haematologica.* 2005;90(4):565–7.
18. Heshmati F. Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(1):61–70.
19. Lorenz K, Rommel K, Mani J, Jin N, Hilgendorf I, Ho AD, et al. Modulation of lymphocyte subpopulations by extracorporeal photopheresis in patients with acute graft-versus-host disease or graft rejection. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(3):671–5.
20. Lorenz K, Rommel K, Mani J, Jin N, Hilgendorf I, Ho AD, et al. Modulation of lymphocyte subpopulations by extracorporeal photopheresis in patients with acute graft-versus-host disease or graft rejection. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(3):671–5.
21. Bueno J, Alonso R, Gonzalez-santillana C, Naya D, Romera I, Alarcón A, et al. A paired trial comparing mononuclear cell collection in two machines for further inactivation through an inline or of fl ine extracorporeal photopheresis procedure. *Transfusion.* 2019;59:340–6.
22. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171–354.
23. Therakos I. Therakos™ Cellex™ Photopheresis System Operato'rs Manual. For use with software 5. 2020. p. 1–322.
24. Adamski J. Vascular access considerations for extracorporeal photopheresis. *Transfusion.* 2018;58 Suppl 1:590–7.
25. Goldstein SL. Therapeutic Apheresis in Children : Special Considerations. *Seminars Dial.* 2012;25(2):165–70.

26. Miller DL, P. O'Grady N. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(8):997–1007.
27. Perotti C, Seghatchian J, Del C. Transfusion and Apheresis Science Pediatric apheresis emergencies and urgencies : An update. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(3):339–41.
28. Frykholm P, Pikwer a., Hammarskjöld F, Larsson a. T, Lindgren S, Lindwall R, et al. Clinical guidelines on central venous catheterisation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(5):508–24.
29. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monrós A, et al. Guía Clínica Española del Acceso Vascular para Hemodiálisis. *Nefrologia.* 2017;37(November):1–191.
30. Solano-Vercet, Carlos; Bento de Miguel, Leyre; Bueno-Cabrera, Jose Luís; Cid-Vidal, Joan; Goterris-Viciedo Rosa; Jurado-Chacón Manuel; Lopez-corrall, Lucia; Lopez-Villar, Olga; Kwon, Mi; Martinez-Muñoz, M Carmen; Pérez-Martinez, Ariadna; Suárez-Lledó, Mari JMR-AM, Celular G grupo español trasplante hematopoyético y terapia. Fotoaféresis extracorpórea en el tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor. *Guía de practica clínica. First. Madrid; 2019. 73 p.*
31. Kanold J, Paillard C, Halle P, D'Incan M, Bordigoni P, Deméocq F. Extracorporeal photochemotherapy for graft versus host disease in pediatric patients. *Transfus Apher Sci.* 2003;28(1):71–80.
32. 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 Tra. *Transfusion.* 2013;53(10):2340–52.
33. 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. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(12):2693–716.
34. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma , graft-versus-host disease and organ transplant rejection : a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. 2017;(February):287–310.
35. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang XN, Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GvHD and other HSCT-related major complications. *Front Immunol.* 2017;8(79).
36. Carreras Pons E, Rovira Tarrats M, Echechipia Zeberio I, Valcárcel Ferreiras D. *Manual de Trasplante Hematopoyético 2016. 5th ed. Editorial Antares, editor. Barcelona: Ediciones Escofet Zamora, S. L.; 2016. 707 p.*

37. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. ;62:21-78. itle. Harvey Lect. (62):21–78.
38. Sackstein R. A revision of Billingham’s tenets: The central role of lymphocyte migration in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(SUPPL. 1):2–8.
39. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner C, Neiman P, Clift R. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974;18(4):295–304.
40. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin PJ, Klingemann H, Beatty P, Hows J. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(6):825–8.
41. Filipovich a, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard J, Lee S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945–56.
42. 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.
43. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373:1550–61.
44. Naserian S, Leclerc M, Shamdani S, Uzan G. Current Preventions and Treatments of aGVHD: From Pharmacological Prophylaxis to Innovative Therapies. *Front Immunol.* 2020;11(December):1–15.
45. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease : A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):211–34.
46. Csanadi M, Agh T, Tordai A, Webb T, Jeyakumaran D, Sengupta N, et al. A systematic literature review of incidence, mortality, and relapse of patients diagnosed with chronic graft versus host disease. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(5):311–23.
47. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf E, et al. Comparative Analysis of Risk Factors for Acute GvHD and for Chronic GvHD disease according to NIH consensus Criteria. *Blood.* 2011;117(11):3214–9.
48. El-Jawahri A, Li S, Antin JH, Spitzer TR, Armand PA, Koreth J, et al. Improved Treatment-Related Mortality and Overall Survival of Patients with Grade IV Acute GVHD in the Modern Years. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):910–8.

49. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1611–28.
50. Sarantopoulos S, Cardones AR, Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2019;133(11):1191–200.
51. Neumann T, Schneidewind L, Weigel M, Plis A, Vaizian R, Schmidt CA, et al. Ruxolitinib for Therapy of Graft-versus-Host Disease. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
52. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1800–10.
53. Maldonado MS, Ramírez Villanueva P, Bertín Cortes-Monroy P, Jara Arias V, Soto Donoso K, Uribe Gonzalez P, et al. Compassionate use of ruxolitinib in acute and chronic graft versus host disease refractory both to corticosteroids and extracorporeal photopheresis. *Exp Hematol Oncol.* 2017;6(1):1–9.
54. Mankarious M, Matthews NC, Snowden JA, Alfred A. Extracorporeal Photopheresis (ECP) and the Potential of Novel Biomarkers in Optimizing Management of Acute and Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD). *Front Immunol.* 2020;11(January):1–14.
55. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1150–63.
56. Grabmer C, Schlager S, Mayer G, Streif D, Lener T, Schallmoser K, et al. An Alternative Mini Buffy Coat Preparation Method for Adult Patients With Extracorporeal Photopheresis Contraindications. 2017;15(August 2015):12–5.
57. 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;58(November):2495–500.
58. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* 2017;177(2):287–310.
59. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* Elsevier Ltd; 2014. 1677–1686 p.

60. Vidal group- drug information systems. Vademecum internacional 2019 [Internet]. Vidal Vade. Vidal Vademecum Spain. 2019. Available from: <https://www.vademecum.es/>
61. Berger M, Albiani 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;55(April):736–47.
62. Le SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):984–99.
63. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete samples. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
64. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat*. 1988;16(3):1141–54.
65. Cox D. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc*. 1972;34(2):187–220.
66. Iacobelli S. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(SUPPL.1):S1–37.
67. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 2020;7(2):e157–67.
68. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol*. 2017;177(2):287–310.
69. Uygun V, Daloglu H, Karasu G, Hazar V, Yeşilipek A. Safety and outcomes of extracorporeal photopheresis with the therakos cellex system for graft-versus-host disease in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(3):209–14.
70. Holtick U, Knauss R, Theurich S, Skoetz N, Greinix H, von Bergwelt-Baildon M, et al. The role of concomitant extracorporeal photopheresis for the treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4).
71. Mehta RS, Bassett R, Rondon G, Overman BJ, Popat UR, Hosing CM, et al. Randomized phase II trial of extracorporeal phototherapy and steroids vs. steroids alone for newly diagnosed acute

- GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56:1316-1324
72. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):659–78.
 73. Pehamberger H, Ranki A, Zouboulis CC, Gollnick H, Hillen U, Enk A, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;28:1–37.
 74. De la Rubia Comos, Javier; Fernandez Sojo J. *Manual práctico de aféresis*. 1st ed. De la Rubia Comos, Javier; Fernandez Sojo J, editor. Barcelona; 2019. 164 p.
 75. DeSimone RA, Schwartz J, Schneiderman J. Extracorporeal photopheresis in pediatric patients : Practical and technical considerations. *J Clin Apher*. 2017;32(February):543–52.
 76. González-Vicent M, Ramírez M, Pérez A, Lassaletta A, Sevilla J DM. Extracorporeal photochemotherapy for steroid-refractory graft-versus-host disease in low-weight pediatric patients. Immunomodulatory effects and clinical outcome. *Haematologica*. 2008;93(8):1276–8.
 77. Rangarajan HG, Punzalan RC, Camitta BM, Talano JAM. The use of novel Therakos™ Cellex® for extracorporeal photopheresis in treatment of graft-versus-host disease in paediatric patients. *Br J Haematol*. 2013;163(3):357–64.
 78. Kapadia E, Wong E, Jacobsohn D. Extracorporeal Photopheresis Performed on the CELLEX W Compared With the UVAR-XTS W Instrument Is More Efficient and Better Tolerated in Children With Steroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease. *Pediatr blood cancer*. 2015;62(April):1485–8.
 79. Wang M, Wang W, Abeywardane A, Adikarama M, McLornan D, Raj K, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Analysis of 533 Adult Patients Who Underwent Transplantation at King’s College Hospital. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):60–6.
 80. Evers D, Zwaginga JJ, Tijmensen J, Middelburg RA, de Haas M, de Vooght KMK, et al. Treatments for hematologic malignancies in contrast to those for solid cancers are associated with reduced red cell alloimmunization. *Haematologica*. 2017;102(1):52–9.
 81. Hentrich M, Schalk S, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2014;(00):1–12.
 82. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 2019. 1–688 p.

83. (FDA) USF& drug administration. Death and Pulmonary Embolism Related to Extracorporeal Photopheresis (ECP) Treatment [Internet]. Letter to Health Care Providers. 2018. p. 1–3. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/death-and-pulmonary-embolism-related-extracorporeal-photopheresis-ecp-treatment-letter-health-care>
84. García-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 Transplant.* 2017;52(1):107–13.
85. Liu C, Shah K, Dynis M, Eby CS, Grossman BJ. Linear relationship between lymphocyte counts in peripheral blood and buffy coat collected during extracorporeal photopheresis. *Tranfusion.* 2013;53(November):2635–43.
86. Hackstein H, Misterek J, Nockher A, Reiter A, Bein G, Woessmann W. Mini buffy coat photopheresis for children and critically ill patients with extracorporeal photopheresis contraindications. *Transfusion.* 2009;49(November):2366–73.
87. Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, Hillen U, Grigg A, Knobler R, et al. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis-results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1775–82.
88. Alousi AM, Bassett R, Chen J, Overman BJ, Hosing CM, Popat UR, et al. A Bayesian, Phase II Randomized Trial of Extracorporeal Photopheresis (ECP) Plus Steroids Versus Steroids-Alone in Patients with Newly Diagnosed Acute Graft Vs. Host Disease (GVHD): The Addition of ECP Improves Gvhd Response and the Ability to Taper Stero. *Blood.* 2015 Dec 3;126(23):854.
89. Flowers MED, Apperley JF, Besien K Van, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2008;112(7):2667–75.
90. Michallet M, Sobh M, Garban F, Eric C, Yakoub-agma I, Coiteux V, et al. Extracorporeal photopheresis for GVHD prophylaxis after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective multicenter phase 2 study. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(2):372–80.
91. Thepot S, Zhou J, Perrot A, Robin M, De Latour RP, Ades L, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GvHD in reduced-intensity conditioning stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(3):S126–7.
92. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–55.

93. Lansky, Lester L.; List, Marcy A; Lansky Shirley B; Cohen, Michael E.; Sinks LF. Toward the development of a Play perfonces Scale for children (PPSC). *Cancer*. 1985;56:1837–40.

10. Annexes

Annex 1. Classificació i gradació de la MECR aguda

Classificació de les manifestacions clíniques i de la gradació de l'afectació per òrgans i grau global de la MECR aguda fruit de la conferència de consens sobre la gradació MECR aguda de 1995.(40) Aquesta classificació es una modificació de la proposada per de Gluckberg et al. de 1974 (39) i es un resum proposat per la EBMT Handbook 2019 (82) que inclou el càlcul en pacient pediàtrics.

Taula annexa 1. MECR aguda: manifestacions clíniques i histològiques

| Òrgan | Manifestacions clíniques | Característiques histopatològiques |
|-------|---|---|
| Pell | Eritema o rash maculopapular, inicialment en palmells i plantes. Pot progressar en tota la superfície cutània, incloure prurit i/o dolor. En casos greus butllofes que s'escamen. | Infiltració liquenoide de la dermis superior e inferior amb vacuoles, degeneració i necrosi cel·lular de la capa basal de l'epidermis: Grau I: vacuolització cèl·lules epidermis basal Grau II: queratinòcits necròtics aïllats Grau III: àrees confluents de queratinòcits necròtics formant bul·les Grau IV: despreniment de l'epidermis |
| Fetge | Colèstasis amb/sense icterícia franca Enzim de colèstasis (FA, GGT) més alterats que les transaminases (paràmetres de citòlisi: AST i ALT) | Dany dels conductes biliars de petit vas, associat a colèstasi. Es poc freqüent en les altres complicacions del TPH Les cèl·lules epitelials biliars tenen nuclis hiper Cromàtics i augmentats de mida o son petits nuclis picnòtics i citoplasma vacuolar Necrosis periportal i intermitja hepatocel·lular, mínima infiltració limfocítica a nivell portal Existeix una gradació histològica però no té valor pronòstic |
| GI | <u>Superior:</u> anorèxia, nàusea i vòmit <u>Inferior:</u> diarrea típicament verdosa i aquosa. En casos greus pot contenir sang fresca i trossos de mucosa. Dolor abdominal de tipus rampa/còlic, que pot progressar a ili paralític. | "Criptes explotades" a l'interior, producte de la necrosi de cèl·lules epitelials individuals a la perifèria de les criptes que deixen restes de fragments nuclear i citoplasmàtics: Grau I: Necrosi cel·lular individual Grau II: pèrdua individual de criptes Grau III: pèrdua \geq 2criptes adjacents amb ulceració Grau IV: denudació del epiteli |

FA, fosfatasa alcalina; GGT, gamma-glutamyl transpeptidasa; AST, aspartat aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; TPH, trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques; GI, tracte gastrointestinal.

Taula annexa 2. MECR aguda: estadiatge per òrgans.

| Grau | Pell segons rash maculopapular | Fetge segons bilirubina total | Gastrointestinal segons quantitat de diarrea | |
|------|---|--------------------------------|--|-----------------|
| | | | Adult | Pediàtric |
| 1 | <25% superfície | 34–50 µmol/l 2-2,9 mg/dl | 500-1000 ml | 10-15 ml/kg/dia |
| 2 | 25–50% superfície | 51–102 µmol/l 3-5,9 mg/dl | 1001-1500 ml | 16-20 ml/kg/dia |
| 3 | Eritrodèrmia generalitzada | 103–255 µmol/l 6-14,9 mg/dl | >1500 ml | 21-25 ml/kg/dia |
| 4 | Eritrodèrmia generalitzada amb butllofes i descamació | >255 µmol/L >15 mg/dl | Dolor greu abdominal amb/sense ili paralític | >25ml/kg/dia |

Taula annexa 3. MECR aguda: gravetat global.

| Grau | Pell | | Fetge | Gastrointestinal | Esta general |
|------|------|---|-------|------------------|-------------------------|
| I | 1-2+ | | | | Mantingut |
| II | 3+ | o | 1+ | 1+ | Empitjorament lleu |
| III | | | 2-3+ | 2-4+ | Empitjorament marcat |
| IV | 4+ | o | 4+ | | Empitjorament important |

Annex 2. Estadiatge de la MECR crònica de la NIH (2014)

Taula annexa 4. MECR crònica: signes i símptomes Adaptació proposada al EBMT Handbook 2019 (82) de la classificació de la NIH(41)

| Òrgan o àrea | Diagnòstic* | Distintiu** | Altres *** | Comú MECR aguda/crònica |
|---|---|---|--|--|
| Pell | Poiquilodèrmia Manifestacions: - Lliquen pla - Lliquen esclerós - Escleròtiques | Despigmentació Lesions papulo-escamoses | Alteracions suor Ictiosis Queratosi pilaris Hipopigmentació Hiperpigmentació | Eritema Rash maculo -papular Prurigen |
| Ungles | | Distròfia Bandes longitudinals Ungles partides o trenquívols Pterigi Pèrdua simètrica | | |
| Cuir pilós Cabells i pèl corporal | | Alopècia cicatricial o no (després recuperació RQT) Pèrdua pèl corporal Pell escamosa | Aprimament cabells, apedaçat i groller (sense altres causes) Cabells blanc prematurs | |
| Boca | Manifestacions liquen pla | de Xerostomia Mucocele Atrofia mucoses Úlceres Pseudo- membranes | | Gingivitis Mucositis Eritema Dolor |
| Ulls | | Aparició de sequedat, sensació arenosa o dolor Conjuntivitis cicatricial Queratoconjuntivitis seca Àrees confluents de queratopatia punctata | Fotofòbia Hiperpigmentació periorbital Blefaritis (eritema de les parpelles amb edema) | |
| Fetge | | | | Bilirubina i FA >2 x vn ALT>2 x vn |

| | | | | |
|-----------------------------|---|--|---|--|
| Genitals | Manifestacions de líquen pla i esclerós | | | |
| Femení | Cicatris vaginals o adherències clítoris/lavis | | Erosions Fissures Úlceres | |
| Masculí | Fimosis, Cicatriu o estenosi uretral /meat | | | |
| GI | Aranyes esofàgiques Estenosis superior-terç mig esòfag | | Insuficiència pancreàtica exocrina | Anorèxia i/o pèrdua pes Nàusees i/o vòmits Diarrea Retard pes en nens |
| Pulmó | Bronquiolitis obliterant dx per biòpsia ⁺ | Atrapament aeri i bronquièctasis a la TC toràcica | Pneumònia criptogènica organitzada Pneumopatia restrictiva | |
| Muscle, fàscia i articular | Fascitis Rigidesa/contracció articular 2aria a la fascitis/esclerosis | Miositis/polimiositis (Cal de biòpsia pel diagnòstic de MECR) | Edema Rampa muscular Artràlgia/artritis | |
| Moll d'ós Sistema Immune | | | Plaquetopènia Eosinofília Limfopènia Hipo/hiper- Y-globulinèmia Autoanticossos (AHAI, PTI) Raynaud | |
| Altres | | | Efusió pericardi i/o pleural Síndrome nefròtica Miastènia gravis Alteració conducció cardíaca o cardiomiopatia | |

RQT, radio i quimioteràpia; GI, tracte gastrointestinal; FA, fosfatasa alcalina; vn, valor normal; ALT, alanina aminotransferasa; AHAI, anèmia hemolítica autoimmune; PTI, púrpura trombocitopènica idiopàtica.; Dx, diagnosticada

* Signe i/o símptoma suficient per establir el diagnòstic de MECR crònica

** Signe i/o símptoma Insuficient com única manifestació per establir el diagnòstic MECR crònica

*** Altres manifestacions o entitats no classificades

⁺ La bronquiolitis obliterant com a MECR crònica es pot diagnosticar només si existeix un signe o símptoma distintiu en un altre òr

Taula annexa 5. MECR crònica: gradació segons les manifestacions per òrgan afectat. Adaptació proposada a l'EBMT Handbook 2019 (82) de la classificació dels NIH (91). Guia per la puntuació de 0 a 3 en funció del òrgan adaptada de l'original anglès al català.

| Àrea | Grau | | | |
|--------------------------------|--|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Qualitat de vida | | | | |
| ECOG | 0 | 1 | 2 | 3-4 |
| KPS/LPS | 100 | 80-90 | 60-70 | <60 |
| Pell | | | | |
| % BSA | 0 | 1-18 | 19-50 | >50 |
| Esclerodèrmia | No | No | Esclerodèrmia superficial (prènsil) | Tenir en compte: Profunda No prènsil Limita mobilitat Úlceres |
| A tenir en compte | eritema/ rash maculopapular, lesions liquenoïdes, esclerodèrmiques, maculoescamoses o ictiosis, quertòsiques | | | |
| No mesurable en %BSA: | hiperpigmentació, hipopigmentació poiquilodèrmia, prurit greu o general, afectació capil·lar i/o unguial. | | | |
| Boca | | | | |
| Lesions tipus líquen pla | Cap símptoma | Símptomes lleus amb poca limitació d'ingesta oral | Símptomes moderats amb limitació parcial d'ingesta oral | Símptomes greus amb limitació d'ingesta oral |
| Ulls | | | | |
| Sequedat | No | Lleu | Moderada | Greu |
| Llàgrima artificial | n.a. | ≤3/dia | >3/dia | Si |
| Afecta ABVD | No | No | Parcialment | Significativament Calen ulleres sol No pot treballar |
| Altres | n.a. | n.a. | No empitjorament per queratitis | Pèrdua de visió per queratitis |
| Tracte gastrointestinal | | | | |
| Símptomes | No | Si | Si | Necessita NPT o dilatació esòfag |
| Pèrdua pes | No | <5% | 5-15% | >15% |
| Diarrea | No | Lleu | Moderada No afecta ABVD | Greu Interfereix ABVD |
| Altres | aranyes vasculars esofàgiques o estretament, disfàgia, anorèxia, nàusees, vòmits, diarrea, pèrdua pes >5%, deteriorament funcional | | | |
| Fetge | | | | |
| Bilirubina total | Normal | Normal | ≤3 mg/dL o | >3 mg/dL |
| ALT | Normal | ≤3-5 vn o | >5 | n.a. |
| FA | <3 vn | <3 vn | n.a. | n.a. |
| Pulmó | | | | |
| Símptomes | No | Lleu. Dispnea pujant 1 graó | Moderat. Dispnea caminant en pla | Greu. Dispnea en repòs amb necessitat O ₂ |

| FEV1 | ≥80% | 60-79% | 40-59% | ≤39% | | | | |
|--------------------------------|--------------------|--|---|--|------------|---|---|-----------|
| Articulacions i fàscies | | | | | | | | |
| Síntomes | Cap | Tibantor lleu de cames i braços | Tibantor en braços i cames o contracció articular, eritema per fascitis | Contractura | | | | |
| ROM | No afectat | Disminuït, sense afectar ABVD | Disminució moderada amb limitació lleu/moderada ABVD | Disminució greu amb limitació important ABVD (No corda botons, ni lliga cordons, ni es vesteix...) | | | | |
| Escala P-ROM | Espatlla | 1(Pitjor) | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7(Normal) |
| | Colze | 1(Pitjor) | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7(Normal) |
| | Canell/dit | 1(Pitjor) | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7(Normal) |
| | Turmell | 1(Pitjor) | 2 | 3 | 4 (Normal) | | | |
| Tracte genital | | | | | | | | |
| Signes | No | Lleus amb/ o sense desconfort a l'exploració | Moderat amb desconfort a l'exploració | Greus amb o sense símptomes | | | | |
| Vida sexual | activa / no activa | | | | | | | |

Altres

Ascites (serositis), efusió pericardíaca,, efusió pleural, síndrome nefròtica, miastènia gravis, neuropatia perifèrica, polimiositis, pèrdua de pes <5% sense simptomatologia gastrointestinal, eosinofília >500x 10⁹/L, plaquetes <100.000x10⁹/L, altres.

ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Scale*; KPS, *Karnofsky Performance Score*; LPS, *Lansky Play-performance Score*; BSA, *Body Surface Area* (superfície cutània corporal); ABVD, activitats bàsiques de la vida diària; n.a., no s'aplica; NPT, nutrició parenteral total; ALT, alanina aminotransferasa; FA, fosfatasa alcalina; vn, valor de la normalitat,; FEV1, prova funcional respiratòria que mesura el volum expiratori forçat en 1 segon volum; ROM, *range of motion* (amplitud de la mobilitat articular); P-ROM, *photographic range of motion* (escala fotogràfica de amplitud de la mobilitat articular).

Taula annexa 6.MECR crònica: gravetat global. Reflexa l'afectació i disfunció dels òrgans.

| Gravetat global | Lieu | Moderada | Greu |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Nombre d'òrgans afectats | 1-2 | ≥3 | ≥3 |
| Gravetat dels òrgans afectats | Lieu Excepte pulmó | Moderat Pulmó lleu | Greu Pulmó moderat/greu |

Annex 3. Escales d'estat funcional o qualitat de vida del pacient

Taula annexa 7. ECOG performance status score Escala del estat funcional/qualitat de vida pel pacient oncològic dissenyada per l'*Eastern Cooperative Oncology Group* dels EUA i validada per la Organització Mundial de la Salut (OMS). Publicada al 1982 (92). També s'anomena escala ECOG, escala WHO o *Zubrod score*. Adaptada de l'original en anglès al català.

| Grau | Descripció |
|------|--|
| 0 | Completament actiu, capaç realitzar totes activitats prèvies a la malaltia sense restriccions |
| 1 | Presenta símptomes que li impedeixen realitzar feines extenuants però està en règim ambulatori i pot realitzar les seves activitats quotidianes i feines de caràcter lleuger i/o sedentari Per exemple feines domèstiques lleugeres o feina d'oficina |
| 2 | En règim ambulatori i capaç de tenir cura d'ell mateix però incapaç de treballar. Està despert i caminant >50% del dia |
| 3 | Capaç de tenir cura d'ell mateix de forma molt limitada, li cal ajuda. Està al llit o assegut >50% del dia |
| 4 | Completament incapacitat, necessita ajuda per a totes les activitats d'autocura i es troba enllitat o assegut tot el dia |
| 5 | Mort |

Taula annexa 8. Lansky play-performance score. Escala del estat funcional del pacient pediàtric <16 anys basada en l'activitat incloent el joc realitzada pel pacient en la darrera setmana. Adaptada del original en anglès al català (93).

| Grau | Descripció | Valoració global |
|------|--|--|
| 100 | Completament actiu, normal | Puntuació entre 80-100 Capaç de portar a terme una activitat normal, no necessita cures especials |
| 90 | Restriccions mínimes a l'activitat física extenuant | |
| 80 | Actiu però es cansa abans (més aviat) | |
| 70 | Restriccions importants i menys temps en joc actiu | Puntuació entre 50-70 Restricció de lleu a moderada |
| 60 | Despert i caminant, però molt poc joc actiu; s'entreté amb activitats tranquil·les. | |
| 50 | Es vesteix però es queda al llit o assegut la major part del dia. No joc actiu però capaç de participar en jocs o activitats tranquil·les. | |
| 40 | Passa la majoria del dia al llit, participa en activitats tranquil·les | Puntuació entre 10-40 Restricció de moderada a greu |
| 30 | Enllitat, necessita ajuda fins hi tot per les activitats tranquil·les | |
| 20 | Normalment dormint, juga només en activitats molt passives com veure la TV | |
| 10 | Incapacitat, no juga i no surt del llit | |
| 0 | | |

Annex 4. Taules detallades de resultats

Taula annexa 9. MECR aguda: classificació del grau i estadi màxim i al inici FEC pel que es va indicar FEC. Període diagnòstic MECR aguda del març 2010 a gener 2017.

| MECR aguda | | Màxima General | | Inici FEC | | | | | | Adult vs. pediàtric p* | |
|------------|---------|----------------|-----|-----------|-----|-------|-----|-----------|-----|---------------------------|-------|
| | | | | General | | Adult | | Pediàtric | | | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| Grau | I | | | 1 | 4 | | | 1 | 5 | 0,0571 | |
| | II | 3 | 12 | 5 | 20 | | | 5 | 25 | | |
| | III | 16 | 64 | 12 | 48 | 3 | 60 | 9 | 45 | | |
| | IV | 6 | 24 | 7 | 28 | 2 | 40 | 5 | 25 | | |
| | Total | 25 | 100 | 25 | 100 | 5 | 100 | 20 | 100 | | |
| Estadi | Cutani | 0 | 7 | 28 | 7 | 28 | 3 | 60 | 4 | 20 | 0,166 |
| | | 1 | 1 | 4 | 2 | 8 | 1 | 20 | 1 | 5 | |
| | | 2 | 4 | 16 | 4 | 16 | | | 4 | 20 | |
| | | 3 | 10 | 40 | 8 | 32 | | | 8 | 40 | |
| | | 4 | 3 | 12 | 4 | 16 | 1 | 20 | 3 | 15 | |
| | | Total | 25 | 100 | 25 | 100 | 5 | 100 | 20 | 100 | |
| GI | GI | 0 | 3 | 12 | 5 | 20 | | | 5 | 25 | 0,234 |
| | | 1 | | | 2 | 8 | 1 | 20 | 1 | 5 | |
| | | 2 | 4 | 16 | 2 | 8 | 1 | 20 | 1 | 5 | |
| | | 3 | 6 | 24 | 5 | 20 | 2 | 40 | 3 | 15 | |
| | | 4 | 12 | 48 | 11 | 44 | 1 | 20 | 10 | 50 | |
| | | Total | 25 | 100 | 25 | 100 | 5 | 100 | 20 | 100 | |
| Hepàtic | Hepàtic | 0 | 14 | 56 | 15 | 60 | 4 | 80 | 11 | 55 | 0,645 |
| | | 1 | 3 | 12 | 3 | 12 | 1 | 20 | 2 | 10 | |
| | | 2 | 4 | 16 | 4 | 16 | | | 4 | 20 | |
| | | 3 | 2 | 8 | 1 | 4 | | | 1 | 5 | |
| | | 4 | 2 | 8 | 2 | 8 | | | 2 | 10 | |
| | | Total | 25 | 100 | 25 | 100 | 5 | 100 | 20 | 100 | |

Abreviacions: FEC, fotoafèresi extracorpòria; MECR, malaltia del empelt contra receptor; Màxima, màxima gravetat de la MECR abans d'iniciar el tractament amb FEC; GI, gastrointestinal
Classificació segons NIH 2014.

Taula annexa 10. MECR crònica classificació del grau i estadi màxim de la MECR crònica pel que es va indicar FEC. Període diagnòstic MECR crònica del març 2009 a octubre 2016.

| MECR crònica | | Màxim General | | Inici FEC | | | | | | | |
|--------------|-----------|---------------|-----|-----------|-----|-------|-----|-----------|-----|---------------|-------|
| | | | | General | | Adult | | Pediàtric | | Adult vs. ped | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | p | |
| Grau | Lleu | 11 | 33 | 10 | 30 | 7 | 37 | 3 | 21 | 0,34 | |
| | Moderat | 22 | 67 | 23 | 70 | 12 | 63 | 11 | 79 | | |
| | Greu | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | | |
| | Total | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | | |
| Estadi | Cutani | n.a. | 6 | 18 | 5 | 15 | | | 5 | 36 | 0,03 |
| | | I | 5 | 15 | 8 | 24 | 5 | 26 | 3 | 21 | |
| | | II | 8 | 24 | 7 | 21 | 6 | 32 | 1 | 7 | |
| | | III | 14 | 42 | 13 | 39 | 8 | 42 | 5 | 36 | |
| | | Total | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | |
| Estadi | Articular | n.a. | 21 | 64 | 21 | 64 | 10 | 53 | 11 | 79 | 0,40 |
| | | I | 1 | 3 | 1 | 3 | 1 | 5 | | | |
| | | II | 9 | 27 | 10 | 30 | 7 | 37 | 3 | 21 | |
| | | III | 2 | 6 | 1 | 3 | 1 | 5 | | | |
| | | Total | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | |
| Estadi | Oral | n.a. | 18 | 55 | 17 | 52 | 6 | 32 | 11 | 79 | 0,03* |
| | | I | 10 | 30 | 15 | 45 | 12 | 63 | 3 | 21 | |
| | | II | 3 | 9 | 1 | 3 | 1 | 5 | | | |
| | | III | 2 | 6 | | | | | | | |
| | | Total | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | |
| Estadi | GI | n.a. | 25 | 76 | 26 | 79 | 18 | 95 | 8 | 57 | 0,06 |
| | | I | 1 | 3 | 1 | 3 | | | 1 | 7 | |
| | | II | 4 | 12 | 3 | 9 | | | 3 | 21 | |
| | | III | 3 | 9 | 3 | 9 | 1 | 5 | 2 | 14 | |
| | | Total | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | |
| Estadi | Hepàtic | n.a. | 24 | 73 | 26 | 79 | 16 | 84 | 10 | 71 | 0,23 |
| | | I | 1 | 3 | | | | | | | |
| | | II | 6 | 18 | 5 | 15 | 3 | 16 | 2 | 14 | |
| | | III | 2 | 6 | 2 | 6 | | | 2 | 14 | |
| | | Total | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | |
| Estadi | Pulmonar | n.a. | 16 | 48 | 20 | 61 | 12 | 63 | 8 | 57 | 0,97 |
| | | I | 9 | 27 | 6 | 18 | 3 | 16 | 3 | 21 | |
| | | II | 3 | 9 | 2 | 6 | 1 | 5 | 1 | 7 | |
| | | III | 5 | 15 | 5 | 15 | 3 | 16 | 2 | 14 | |
| | | Total | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | |
| Estadi | Ocular | n.a. | 17 | 52 | 17 | 52 | 7 | 40 | 10 | 71 | 0,08 |
| | | I | 6 | 18 | 7 | 21 | 5 | 28 | 2 | 14 | |
| | | II | 7 | 21 | 6 | 15 | 6 | 28 | | | |
| | | III | 3 | 9 | 3 | 9 | 1 | 6 | 2 | 14 | |
| | | Total | 33 | 100 | 33 | 97 | 19 | 100 | 14 | 100 | |
| Estadi | Genital | n.a. | 29 | 88 | 30 | 91 | 15 | 83 | 14 | 100 | 0,28 |
| | | I | 2 | 6 | 1 | 3 | 2 | 6 | | | |
| | | II | 2 | 6 | 2 | 6 | 2 | 11 | | | |
| | | III | | | | | | | | | |
| | | Total | 33 | 100 | 33 | 100 | 19 | 100 | 14 | 100 | |

Veure peu taula anterior.

Taula annexa 11. Combinacions de tractament immunosupressor previ a l'inici de la FEC.

| Nº línies | Combinació | n | % subgrup | % general |
|--------------------------|---------------------------------------|----------|------------------|------------------|
| Cap | | 1 | 100 | 2 |
| L1 n=10 17% | CE tòpic o oral | 1 | 20 | 4 |
| | CsA | 1 | 10 | 2 |
| | CE+ (MMF o Rapa o CsA o Tacro) | 5 | 50 | 9 |
| | CE + MMF + (CsA o Tacro) | 2 | 20 | 4 |
| L2 n=31 53% | CE + (MMF o CsA o Infiximab) | 12 | 39 | 74 |
| | (CE + Rapa) +(CsA o PUVA o Tacro) | 4 | 13 | 7 |
| | (CE + CsA) + (MMF o Tacro) | 9 | 29 | 16 |
| | (CE + CsA o Tacro) + Infiximab | 5 | 16 | 8 |
| | (CE + Tacro + Rapa) + MMF | 1 | 3 | 2 |
| L3 n=10 17% | CE + MMF + (Rapa o Tacro o Infiximab) | 5 | 50 | 9 |
| | CE + CsA + MMF | 1 | 10 | 2 |
| | (CE + CsA) + MMF +Infiximab | 2 | 10 | 4 |
| | (CE + Rapamicina) + PUVA +CsA | 1 | 10 | 2 |
| | (CE + CsA +MMF) + Inolimomab +Tacro | 1 | 10 | 2 |
| L4 n=6 10% | CE + CsA + PUVA +(MMF o Talidomida) | 2 | 33 | 2 |
| | CE +CsA + MMF+ Inolimomab | 1 | 17 | 2 |
| | (CE+ CsA) + MMF + Rapa +Tacro | 1 | 17 | 2 |
| | CE + MMF +Rapa + Inolimomab | 1 | 17 | 2 |
| | CE + Ertanercept + Rapa + Tacro | 1 | 17 | 2 |

CE, corticosteroides; CsA, ciclosporina A; MMF, micofenolat de mofetil; Tacro, tacrolimus; Rap, rapamicina; PUVA, tractament amb psoralè oral i irradiació UVA cutània localitzada o de tota la superfície corporal del pacient. Entre parèntesis, es considera 1 sola línia. S'han arrodonit els percentatges.