Fotoaféresis para pacientes con enfermedad de injerto contra huésped resistente a esteroides

CT2014/02

CONSULTAS TÉCNICAS

XUNTA DE GALICIA

Fotoaféresis para pacientes con enfermedad de injerto contra huésped resistente a esteroides

CT2014/02

Santiago de Compostela, enero de 2014

Dirección avalia-t

Marisa López García

Autora

María del Carmen Maceira Rozas

Documentalista

Teresa Mejuto Martí

Xunta de Galicia

Consellería de Sanidade

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Santiago de Compostela 2014

Para citar este documento:
Maceira Rozas MC. Fotoaféresis para pacientes con enfermedad de injerto contra huésped resistente a esteroides. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2014. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informe Interno; CT2014/02.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece al **Dr José Luis Bello López** Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Conflictos de interés: el autor declara la ausencia de conflictos de interés en la elaboración del presente documento.

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública

Consellería de Sanidade

San Lázaro, s/n
15781- Santiago de Compostela
Teléfono: 881 541831 Fax: 881 542854
Dirección electrónica: http://avalia-t.sergas.es
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es
DL: C 452-2014

ÍNDICE

ÍNDICE 3

LISTA DE ABREVIATURAS 5

LISTA DE TABLAS 7

LISTA DE FIGURAS 7

RESUMEN 9

SUMMARY 11

1. INTRODUCCIÓN 13

2. OBJETIVOS Y MÉTODOS 21

2.1. Objetivos 21
2.2. Búsqueda bibliográfica 21
2.3. Criterios de selección de los estudios 21
2.4. Análisis de los datos y clasificación de los estudios 22
2.5. Análisis económico 22

3. RESULTADOS 23

3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica 23
3.2. Nivel de evidencia de los estudios incluidos 23
3.3. Resultados de los estudios incluidos 24
3.4. Resultados de coste-efectividad 27
3.5. Conflictos de interés 28
3.6. Proyectos de investigación en marcha 28

4. DISCUSIÓN 31

4.1. Discusión del método 31
4.2. Discusión de los resultados 31

5. CONCLUSIONES 37

6. BIBLIOGRAFÍA 39

ANEXOS 43

Anexo A. Estrategia de búsqueda 43
Anexo B. Nivel de evidencia 46
Anexo C. Tablas 48
Anexo D. Proyectos de investigación en marcha 52

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*

AMSTAR *A MeaSurement Tool to Assess Reviews*

ASFA *American Society for Apheresis*

AVAC Años de vida ajustados por calidad

BCSH *British Committee for Standards in Haematology y*

BSBMT *British Society for Bone Marrow Transplantation*

ECA Ensayo clínico aleatorizado

EICH Enfermedad de injerto contra huésped

EICH-a Enfermedad de injerto contra huésped aguda

EICH-c Enfermedad de injerto contra huésped crónica

FDA *Food and Drug Administration*

FEC Fotoaféresis extracorpórea

GRADE *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

ICER Relación coste-efectividad incremental

ICUR Relación coste-utilidad incremental

IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

MOP Metroxipsoraleno

NIH *National Institute of Health*

SING *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

UVA Ultravioleta

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad de injerto contra huésped 13
Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de injerto contra huésped aguda 14
Tabla 3. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos 19
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios 22
Tabla 5. Consideraciones para el uso de la fotoaféresis extracorpórea 32
Tabla 6. Fotoaféresis terapéutica según la *American Society for Aphersis* 33
Tabla 7. Utilización internacional de la fotoaféresis extracorpórea 34
Tabla 8. Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática realizada por Bredeson *et al* en 2013 46
Tabla 9. Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática realizada por Pierelli *et al* en 2013 47
Tabla 10. Resultados de los estudios incluidos en los documentos de partida 48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped 16
Figura 2. Esquema de fotoaféresis extracorpórea. 18

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación frecuente después del trasplante de médula ósea. Puede presentarse de forma aguda (EICH-a) o crónica (EICH-c). Alrededor del 50% de los pacientes con EICH no responden al tratamiento con esteroides y necesitan otra terapia alternativa. La fotoaféresis extracorpórea es un procedimiento que implica el filtrado de una parte de la sangre la cual es expuesta a un fármaco sensible a la luz que se traducirá en una respuesta inmune.

Objetivos: evaluar la efectividad y seguridad de la fotoaféresis como tratamiento en la EICH refractaria a esteroides.

Métodos: se ha realizado una revisión de la literatura científica hasta el 13 de noviembre de 2013 y una posterior actualización a 15 enero de 2014 en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas, tales como HTA (Health Technology Assessment) DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service) o la Biblioteca Cochrane Plus.

- Bases de datos generales, como Medline, Embase e ISI WOK.

Resultados: de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron dos guías de práctica clínica, sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped, una sobre enfermedad aguda y otra sobre crónica. También se localizaron dos revisiones sistemáticas con recomendaciones de expertos, una italiana y otra canadiense. Los resultados de efectividad en la EICH-a muestran que la fotoaféresis presenta tasas de respuesta elevadas (68-82%) en manifestaciones cutáneas tanto en pacientes adultos como pediátricos y tasas de supervivencia del 47% a los 4 años en adultos y del 70% a los 5 en pacientes pediátricos. En la EICH-c las tasas de respuesta en síntomas cutáneos son del 31-59% en adultos y del 55-83% en pacientes pediátricos y presentan una supervivencia a los 5 años de entere 77-96%. Tanto en la EICH aguda como crónica los efectos adversos fueron leves y poco frecuentes y la técnica fue bien tolerada.

Conclusiones: la fotoaféresis extracorpórea presenta un buen perfil de seguridad. Los pacientes con EICH tanto aguda como crónica con manifestaciones cutáneas y tratamiento con fotoaféresis presentan un beneficio clínico a nivel de respuesta al tratamiento.

SUMMARY

Introduction: Graft-versus-host disease (GVHD) is a frequent complication after bone marrow transplantation, and can be acute (a-GVHD) or chronic (c-GVHD). Around 50% of patients with GVHD do not respond to treatment with steroids and need some alternative therapy. Extracorporeal photopheresis is a procedure that entails the filtering of a proportion of a patient's blood and exposure to a light sensitive drug which will result in an immune response.

Objectives: To assess the effectiveness and safety of photopheresis as treatment for GVHD refractory to steroids.

Methods: A review was made of the scientific literature until 13 November 2013, with a subsequent update until 15 January 2014, using the following databases:

- Specific database in systematic reviews, such as HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) and the Cochrane Library Plus.

- General databases, such as Medline, Embase and ISI Web of Knowledge (WOK).

Results: Two clinical practice guidelines were retrieved from the bibliographic search, addressing the diagnosis and treatment of the acute and chronic forms of GVHD respectively. In addition, the search also located two systematic reviews, one Italian and the other Canadian, with recommendations by experts. In the case of a-GVHD, the results on effectiveness, based on observational studies, showed that photopheresis registered elevated response rates (68%-82%) in cutaneous manifestations in both adult and paediatric patients, with survival rates of 47% at 4 years in adult and 70% at 5 years in paediatric patients. In the case of c-GVHD, randomized clinical trials showed that the response rates in cutaneous symptoms were 31%-59% in adults and 55%-83% in paediatric patients, with a 5-year survival rate of 77%-96%. In acute and chronic GVHD alike, the adverse effects were mild and quite infrequent, and the technique was well tolerated.

Conclusions: Extracorporeal photopheresis displays a good safety profile. Patients with GVHD, both acute and chronic, who present with cutaneous manifestations and are treated with photopheresis show a clinical benefit at the level of response to treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) engloba un grupo de manifestaciones clínicas e histológicas provocadas como consecuencia de la presencia de linfocitos T del donante que reaccionan frente a los antígenos de histocompatibilidad del receptor lo que origina una respuesta inmune (1, 2).

Sin tener en cuenta las recidivas, la EICH es la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células madre, afecta entre un 40-60% de los pacientes (1, 3).

En el año 2005, el grupo de consenso del *National Institute of Health* (NIH) considera dependiendo del momento de presentación dos tipos de EICH (aguda y crónica), cada una con dos categorías (4) (Tabla 1):

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad de injerto contra huésped

Categoría		Momento de aparición	Síntomas característicos de EICH-a	Síntomas característicos de EICH-c
EICH-a	Clásica	< 100 días postrasplante	Si	No
	Persistente, recurrente o tardía	> 100 días postrasplante	Si	No
EICH-c	Clásica	Sin límite temporal	No	Si
	Mixto o compuesto	Sin límite temporal	si	si

Fuente: *National Institute of Health* (4)

La clasificación se realiza en base a las manifestaciones clínicas y en función del número y grado de gravedad de los órganos afectados (I-leve, II-moderado, III-grave y IV-muy grave) (3, 5-7). Se efectúa una estrategia de tratamiento inmunosupresor individualizada y en función del riesgo del paciente (1).

Clasificación

- ✓ EICH-a

La incidencia de la EICH-a varía entre un 20-70% dependiendo de las histocompatibilidades entre donante y receptor, aproximadamente un 30-60% en trasplantes entre hermanos y 50-80% cuando el donante no está emparentado (6, 8). En el desarrollo de la EICH también son importantes la edad del receptor y del donante, así como la etapa de la enfermedad (5, 6). La EICH-a se caracteriza por una erupción generalizada en forma de parches en la piel, pérdida de peso, pérdida de apetito, diarrea acuosa con o sin sangre, dolor abdominal e ictericia (7).

Principalmente afecta a la piel, a la mucosa del tracto gastrointestinal y al hígado en un 81%, 54% y 50% respectivamente (3) y puede presentar una mortalidad de hasta el 50% (8). Las manifestaciones más importantes en cada una de los órganos se recogen en la tabla siguiente (Tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de injerto contra huésped aguda

Cutáneas	Gastrointestinales	Hepáticas
Erupción maculopapular: • **Leve: eritrodermia** • **Grave: ampollas, úlceras y necrosis epidérmica tóxica**	• **Calambres abdominales y dolor** • **Diarrea** • **Náuseas y vómitos**	• **Hiperbilirrubinemia** • **Elevación de la fosfatasa alcalina** • **Elevación de niveles de transaminasas**

Fuente: Sung *et al* 2013 (3) y Worel *et al* 2012 (6)

El diagnóstico de la EICH-a se basa fundamentalmente en criterios clínicos, aunque los cambios histopatológicos identificados en la biopsia pueden ser útiles para orientar el diagnóstico (3). Una guía de práctica clínica elaborada por un grupo de trabajo compuesto por miembros de la *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) y la *British Society for Bone Marrow Transplantation* (BSBMT) sobre diagnóstico y tratamiento de la EICH-a recomienda: "el diagnóstico clínico es apropiado si están presentes la mayoría de los síntomas clásicos. Las biopsias pueden ser útiles cuando el diagnóstico no está claro, aunque estos casos no se debe retrasar el tratamiento del paciente". La recomendación presenta un nivel de evidencia y un grado de recomendación (1A) (9).

- ✓ EICH-c

En la EICH-c la incidencia varía según la fuente y puede presentar un amplio rango (30-80%) (5, 6, 8), en todos los casos las cifras varían en función de los factores de riesgo asociados, como la edad del paciente o el tipo de donante (5, 6). La EICH-c puede presentar además de los síntomas enumerados en la EICH-a, otros como alopecia, engrosamiento de la piel, pérdida de uñas, sequedad y lesiones en la boca, ojos secos, dolor muscular y de articulaciones, etc y un mayor número de órganos afectados (7).

Afecta a la piel como tejido más frecuente (75% de los casos) y después boca, hígado y ojos y con menor frecuencia mucosa del tracto gastrointestinal, pulmón o esófago (5). La EICH-c se presenta, a menudo, como una enfermedad sistémica que muestra características de enfermedad autoinmune (8).

Como en el caso de la EICH-a "el diagnóstico de la EICH-c se debe realizar usando criterios clínicos principalmente, apoyados por biopsia cuando sea posible", esta recomendación presenta un nivel de evidencia y grado de recomendación 1B (10).

Tratamiento

Existen tres líneas de tratamiento para la EICH.

Primera línea:

Los esteroides son la terapia de elección, en ambos tipos de EICH (aguda y crónica). En los pacientes con EICH-a solo el 24% con trasplante de células hematopoyéticas de donante no relacionado y el 40% cuando están relacionados responden a este tratamiento (6). En aquellos pacientes con respuesta negativa a esteroides es necesario el uso de inmunosupresores de forma adicional, y por ello están en riesgo de morbi-mortalidad por infecciones producidas por hongos, bacterias o virus que pueden provocar un fallo orgánico (6).

En el caso de la EICH-c, el inicio de la terapia con los corticoides es un factor pronóstico, la supervivencia puede ser de hasta 3 años en el 76% de los pacientes con terapia temprana frente al 23% cuando el comienzo es tardío (6). La EICH-c grave tiene una gran influencia sobre la morbi-mortalidad tardía, si no se trata menos del 20% de los pacientes sobreviven sin discapacidad a los 4 años de iniciarse la enfermedad (6).

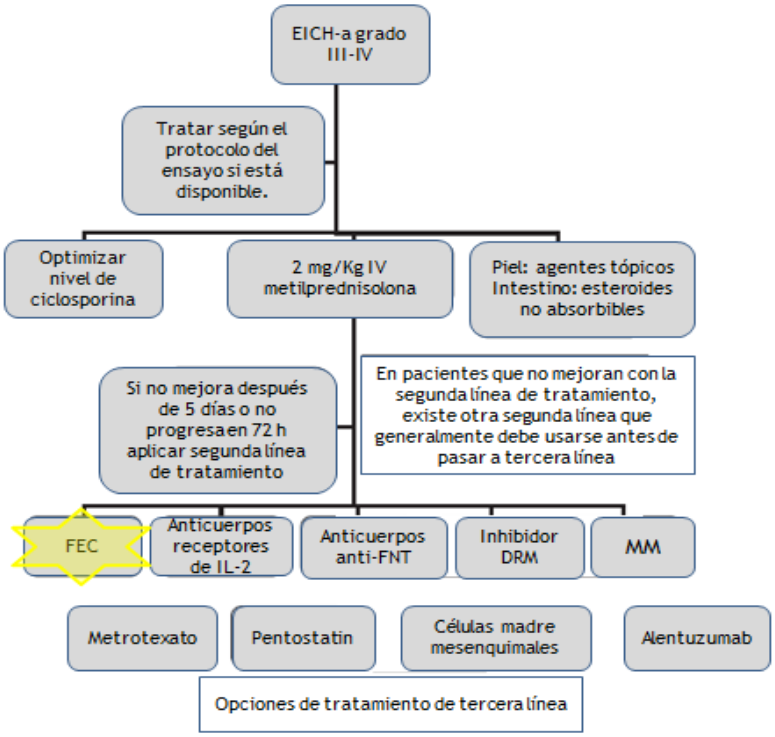
Segunda línea

Alrededor del 50% de los pacientes con EICH-a o EICH-c no responde al tratamiento con esteroides y aunque actualmente no existe ninguna terapia estándar para este tipo de pacientes, las guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la EICH-a y EICH-c (9, 10), recogen para la segunda línea de tratamiento distintos procedimientos (Figura 1).

En ambos casos antes de pasar a la tercera línea de tratamiento existe una segunda línea alternativa que en el caso de la EICH-a está compuesta por metotrexato, pentostatina, células madre mesenquimales y alemtuzumab; y para la EICH-c por metotrexato, corticoides pulsados y micofenolato mofetilo (9, 10).

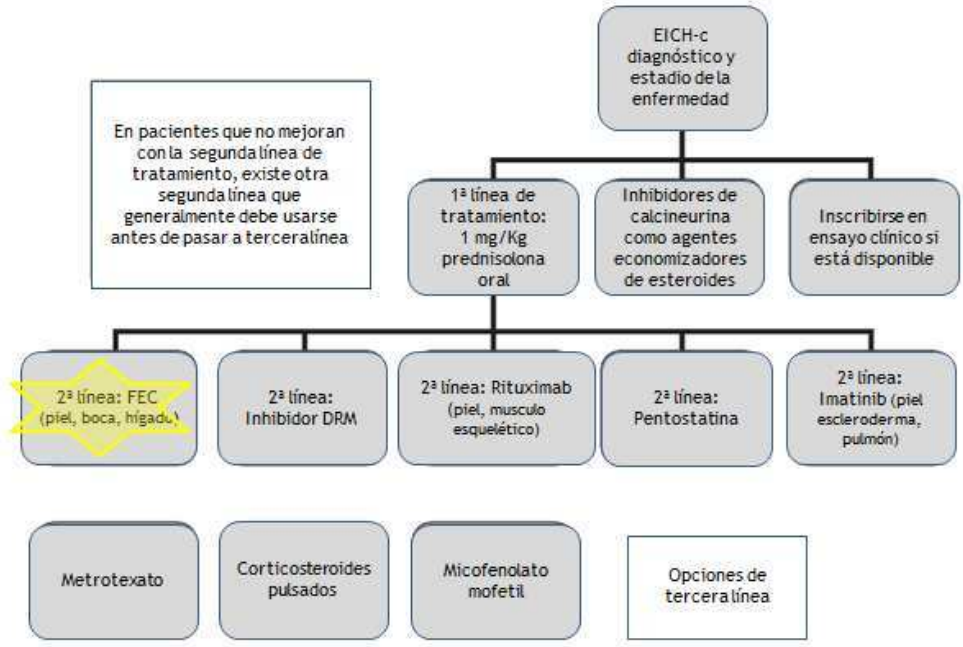
Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped

EICH-a



EICH-A: enfermedad de injerto contra huésped; FEC: fotoaféresis extracorpérea; IL: interleuquina; FNT: factor necrosis tumoral; DRM: diana de la rapamicina; MM: micofenolato mofetil

EICH-c



EICH-c: enfermedad de injerto contra huéspez crónica; FEC: fotoaféresis extacorpórea; DRM: diana de la rapamicina

Fuente: Dignan *et al* (9, 10)

La fotoaféresis extracorpórea (FEC), está dentro de la segunda línea de tratamiento junto con otras alternativas, que en este informe no serán analizadas, lo mismo que la tercera línea. A continuación haremos una breve introducción sobre la técnica.

Fotoaféresis extracorpórea

La FEC también llamada fotoquimioterapia extracorpórea es una técnica de aféresis que consiste en la recolección de las células mononucleares de sangre periférica que son tratadas con psoraleno y radiación ultravioleta A y reinfundidas posteriormente al paciente. Se desarrolla así una respuesta inmune dirigida contra los linfocitos reinfundidos que es la base más probable del efecto terapéutico de la técnica (11).

La FEC consta de tres fases (11, 12):

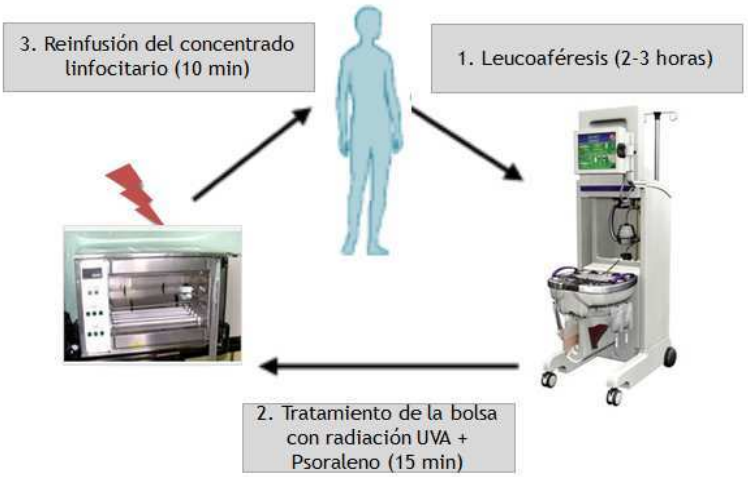
- ✓ Primera fase (recogida): el paciente es sometido a una aféresis para obtener una separación de células mononucleares de la sangre periférica (leucoféresis), en un pequeño volumen (< 150 ml en pacientes adultos y entre 30-50 ml en pacientes pediátricos), en un tiempo aproximado de dos horas.

- ✓ Segunda fase (procesamiento fotoactivación): el concentrado linfo-monocitario es diluido con plasma autólogo al que se le añade posteriormente psoraleno (8-metoxipsoraleno (MOP)). Esta mezcla se transfiere a una bolsa permeable a la radiación UVA y se somete a radiación con ultravioleta A (UVA, 1-2 J/cm^2) en aproximadamente 15 minutos

- ✓ Tercera fase (infusión): reinfunsión del producto irradiado al paciente a través de un equipo de trasfusión.

En la figura 2 podemos ver el desarrollo del proceso.

Figura 2. Esquema de fotoaféresis extracorpórea.



Fuente: Vagace *et al* 2003 (12)

La FEC está aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) desde 1988 para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y más tarde como primera inmunoterapia selectiva para el cáncer, con posterioridad se ha investigado su utilidad en otras patologías entre ellas la EICH tanto aguda como crónica (5).

La fotoaféresis se puede realizar con dos métodos (13):

- Un solo dispositivo: recolección de células mononucleares con flujo continuo o discontinuo y después la irradiación con UVA, con un solo dispositivo (UVAR XTS y Cellex Therakos).

- Dos dispositivos (COBE Spectra y Amicus):

  - Recolector de células mononucleares con separador de flujo continuo o discontinuo

  - Irradiación UVA, puede realizarse utilizando sistema PIT (Med Tech Solutions, Módena Italia) o el sistema Theraflex-ECP (MacoPharma, Mouvaux, Fracia)

En los equipos Therakos Uvar XTS system se recomienda que el volumen extracorpóreo de la aféresis no exceda el 15% del volumen total de sangre del paciente, que el peso del paciente no sea inferior a 35 Kg, ni que tenga un hematocrito inferior 19%. Sin embargo, equipos como el COBE® Spectra permite realizar el procedimiento en pacientes de 13 Kg (8).

El procedimiento de FEC se realiza habitualmente en 2 días consecutivos cada 2 o 4 semanas según la patología a tratar (12). El tiempo necesario para la

realización de la FEC es de aproximadamente de dos a tres horas, con los nuevos equipos como el Therakos Cellex® y el sistema de doble aguja el procedimiento puede realizarse en 75 minutos (8).

Las contraindicaciones para la realización de la FEC son: alergia al psoraleno, la insuficiencia cardíaca no controlada, sepsis, hipotensión sistólica, linfopenia menor de 1000/mm^3 y tener un acceso venoso inadecuado (12).

Situación en Galicia

En la tabla siguiente (Tabla 3) podemos ver el número de trasplantes de células hematopoyéticas y el tipo de donante realizados en la Unión Europea, España y Galicia para el año 2011 y 2012 respectivamente.

Tabla 3. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos

		Europa 2011	España 2012	Galicia 2012
Total trasplantes		35 660	2699	179
Autólogo		18 605 (58%)	1700 (63%)	122 (68%)
Alogénicos	Total	13 470 (42%)	999 (37%)	57 (32%)
	Emparentados		541 (54%)	29 (51%)
	No emparentados		458 (46%)	28 (49%)

Fuente: Passweg *et al* 2013 (14) y ONT (15)

Si tenemos en cuenta el porcentaje de pacientes que sufrirán la EICH (40-60%) en Galicia, con datos del 2012 habría un total de 28,5 pacientes aproximadamente y de ellos el 50% no respondería a tratamiento con esteroides, lo que generaría un total de 14-15 pacientes con EICH refractaria a esteroides.

2. OBJETIVOS Y MÉTODOS

2.1. Objetivos

Valorar la seguridad y eficacia de la fotoaféresis extracorpórea para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped resistente a esteroides.

2.2. Búsqueda bibliográfica

Se ha buscado información en las bases de datos Medline, CRD databases (*Centre for Review and Dissemination*, de la Universidad de York, que incluye las bases de datos DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), NHS EED (National Health Service Economic Evaluation Database) y HTA (*Health Technology Assessment*), además de en la colaboración Cochrane. También se consultó la base de datos http://clinicaltrials.gov/ para tratar de localizar ensayos clínicos que se estén realizando o se hayan realizado sobre la fotoaféresis en el tratamiento de pacientes con EICH refractaria a esteroides.

La búsqueda se ha llevado a cabo hasta el 13 noviembre 2013 sin fecha límite anterior, y posteriormente se realizó una actualización a fecha 15 enero 2014. Las estrategias de búsqueda utilizadas incluían términos como "*photopheresis*" "*photochemotherapy*" "*graft vs host disease*". Solo se emplearon límites en el tipo de documento excluyendo las cartas, editoriales, congresos y conferencias y estudios sin grupo de comparación. En el Anexo A figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos.

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la selección de los estudios incluidos y posteriormente a la revisión manual de lo bibliografía referida en los mismos.

2.3. Criterios de selección de los estudios

A todos los estudios obtenidos se les aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión que figuran en la tabla 4.

Si existieran publicaciones con los mismos pacientes se haría referencia a la última o al estudio que presente mayor número de pacientes. También se consideró como una publicación única aquel estudio con un mismo diseño y un mismo número de pacientes pero publicado en distintas revistas aprovechando que las variables de resultado analizadas eran diferentes.

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	Niños y adultos con enfermedad de injerto contra huésped refractaria a esteroides	In vitro, animales
Tipo de publicación	Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos, estudios con grupo comparación.	Editoriales, cartas al director, revisiones narrativas, comunicaciones a congresos y cualquier tipo de estudio sin grupo control
Tipo de tratamiento (intervención)	Pacientes tratados únicamente con fotoaféresis extracorpórea	Se excluyeron los estudios en los que se tratase a los pacientes con otras técnicas
Idioma	Castellano, inglés, francés, italiano y portugués	Otros idiomas
Variables de resultado	Estudios que valorasen el efecto de la fotoaféresis en la condición clínica de los pacientes	Estudios que valorasen el efecto sobre cambios en parámetros plasmáticos o biomarcadores

2.4. Análisis de los datos y clasificación de los estudios

La calidad del nivel de evidencia de los estudios incluidos se valoró según el tipo de estudio:

- ✓ La evaluación de la calidad de las guías se realizó mediante el instrumento AGREE II (16).
- ✓ Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas, se empleó el instrumento AMSTAR (*A MeaSurement Tool to Assess Reviews*) de la Agencia Canadiense para la Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud (17).
- ✓ Para evaluar los estudios primarios se empleó la clasificación de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 50) (18).

2.5. Análisis económico

Para poder valorar los costes se ha realizado una búsqueda con filtro especial en las bases de datos de Medline, Embase y NHS EED.

3. RESULTADOS

3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Del resultado de la búsqueda bibliográfica se han seleccionado dos GPC del 2012, realizadas por un grupo de trabajo compuesto por miembros de la *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) y la *British Society for Bone Marrow Transplantation* (BSBMT), los cuales han revisado la literatura disponible y formulado recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EICH-a (9) y EICH-c (10). Un informe de recomendaciones realizado por la *Cancer Care Ontario* (19) del 2013 y un informe de recomendaciones de la *Society of Hemapheresis and Cell Manipulation* (SIdEM) y el *Group for Bone Marrow Transplantation* (GITMO) italianos (13).

3.2. Nivel de evidencia de los estudios incluidos

El nivel de evidencia de cada uno de los estudios incluidos fue valorado por distintos sistemas, dependiendo del tipo de documento. Las valoraciones obtenidas fueron:

- Dignan *et al* 2012 para EICH-a (9) y Dignan *et al* 2012 para EICH-c (10), presentan una evaluación general según el AGREE II de "recomendada". Los objetivos están definidos, el grupo de profesionales es adecuado, pero no se han valorado las preferencias de los pacientes, ni presenta métodos de implementación. La selección de la evidencia presenta una puntuación media, mientras que la claridad de la presentación, así como la independencia editorial tiene una puntuación elevada. Las guías pueden ser prácticas de forma general ya que son fácilmente manejables y con recomendaciones claras. El nivel de evidencia y el grado de recomendación están basadas en la nomenclatura GRADE.

- El informe realizado por Bredeson *et al* para la *Cancer Care Ontario* (19), está elaborado con metodología de revisión sistemática, abarca EICH-c y EICH-a y diferencia en pacientes pediátricos y adultos. Para obtener el nivel de evidencia de esta revisión hemos utilizado el instrumento AMSTAR, mostrando una puntuación de 9/11, en el anexo B podemos ver las fortalezas y limitaciones de la revisión.

- El informe realizado por Pierelli *et al* 2013 (13), está basado en un panel de expertos, los cuales seleccionaron 16 preguntas relevantes para la práctica clínica, que fueron abordadas a través de una revisión de la literatura y en reuniones de consenso. La valoración para el nivel de evidencia fue realizada por el instrumento AMSTAR, mostrando una puntuación de 5/11, en el anexo B podemos ver las fortalezas y limitaciones de la revisión.

3.3. Resultados de los estudios incluidos

Los estudios incluidos (Dignan *et al* 2012 (9, 10), Bredeson *et al* 2013 (19) y Pierelli *et al* 2013 (13)) comparten de forma general los mismos estudios primarios y por tanto llegan a presentar los mismos resultados y conclusiones similares.

En nuestro trabajo solo incluiremos aquellos estudios que cumplan con nuestros criterios de inclusión, 10 estudios (1 ECA (ensayo clínico aleatorizado) (20), 1 ECA cruzado (21), 1 EC cuasi-experimental (22), 2 estudios de cohortes prospectivos (23, 24), 3 estudios de cohortes retrospectivos (25-27) y 2 series de casos con controles históricos (28, 29)). Los estudios incluían un total de 389 pacientes tratados con FEC, de los cuales 124 presentaban EICH-a y 273 EICH-c, los estudios también se dividían en población adulta (283) y pediátrica (114). Del total de pacientes 239 eran refractarios a esteroides o a primera línea de tratamiento (174 crónicos y 65 agudos); mientras que el resto no estaba especificado y podían ser tanto refractarios como dependientes. En el anexo C podemos ver una tabla con las características y resultados más destacados de estos estudios.

Efectividad y seguridad

En el caso de la **EICH-a** la evidencia disponible deriva de estudios pequeños y en menor número que para la EICH-c. Los resultados mostraron el mayor porcentaje de respuesta en pacientes con manifestación de la piel 68-82% en adultos y 81% en pacientes pediátricos, aunque también se observan respuestas en hígado (61% adultos, 60% niños) e intestino (40-60% adultos y 75% niños). Además, se demostró que el tratamiento con FEC está ligado a una reducción de dosis o interrupción de administración de esteroides (45-88%) lo que potencialmente podría conducir a un menor número de infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Las tasas de supervivencia fueron diferentes a lo largo del tiempo: 4 años 47-48% pacientes adultos y 5 años 69-78% pacientes pediátricos.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran: hipotensión leve, dolor abdominal, dolor de cabeza, diarrea, náuseas y las infecciones virales, bacterianas y fúngicas, incluyendo la infección relacionada con el catéter.

Hay que destacar que la mayoría de los estudios publicados establecen que la FEC fue segura y bien tolerada y los eventos adversos fueron poco frecuentes, leves y rara vez dieron lugar a la suspensión del tratamiento.

Para la **EICH-c**, el ECA de Flowers *et al* 2008 (20) incluido en todos los trabajos (9, 10, 13, 19) encontraba a las 12 semanas de seguimiento que los pacientes tratados con FEC presentan mejores puntuación en las manifestaciones cutáneas, membrana mucosa, tracto gastrointestinal y ojos que los tratados con terapia convencional, excepto en pulmón e hígado donde las mejores puntuaciones se observaban con terapia convencional. También objetivaba una reducción de la dosis de corticoides. Los autores hallan un 2% de muertes

durante el período de observación en el grupo de la FEC frente al 6% en el grupo de terapia convencional. Los datos persistían y mejoraban a las 24 semanas, así la media de puntuación de la semana 12 frente a la 24 era de 7,9% versus 25,8% en piel y 17% frente 33% en la reducción de corticoides. Por otra parte, el uso de la FEC presentaba una mejoría de la calidad de vida, en comparación con el tratamiento convencional (19% vs 2,5% respectivamente) y una supervivencia a los 5 años del 41% en adultos y del 96% en niños.

Los demás estudios incluidos confirman los resultados hallados en el ECA, encontrando una respuesta de los síntomas dermatológicos entre el 31-59% de los pacientes adultos y 55-83% en pediátricos, una reducción de la dosis o suspensión de los esteroides entre el 29-100% y una supervivencia a cinco años de 77-96%.

Aunque los estudios presentaban limitaciones, todos consideran que la evidencia es suficiente para recomendar el uso de la FEC en pacientes con EICH-c refractaria a esteroides, como segunda línea de tratamiento.

Con respecto a la seguridad encontrada tanto en el ECA como en los otros estudios incluidos en las revisiones, se informó de eventos adversos en el 90% de los pacientes tratados con FEC y en el 92% de terapia convencional. La FEC mostraba una buena tolerancia, con un buen perfil de seguridad, y no hubo necesidad de interrumpir el ECA debido a efectos adversos.

Las guías y revisiones incluidas realizan las siguientes recomendaciones sobre el tratamiento de EICH con FEC:

- Dignan *et al* 2012 (9, 10):
  - EICH-a: recomendación de uso de FEC en pacientes con EICH-a refractarios a esteroides como segunda línea de tratamiento (2C).
  - EICH-c:
    - la FEC puede considerarse como una segunda línea de tratamiento cuando afecta a piel, boca o hígado (1B)
    - la FEC se puede considerar como una tercera línea de tratamiento en pacientes con otros órganos afectados (2C).
- Bredeson *et al* 2013 (19):
  - EICH-a: la FEC es una terapia aceptable para el tratamiento de la EICH-a esteroide-dependiente o refractaria en pacientes adultos y pediátricos.

  - EICH-c: la FEC es una terapia efectiva para el tratamiento de la EICH-c dependiente de esteroides o refractaria a ellos en pacientes adultos y pediátricos (NE aceptable).

- Pierelli *et al* 2013 (13):

  - EICH-a: la evidencia indica que la FEC es una opción valiosa en el tratamiento de la EICH-a. Tanto en pacientes, adultos o pediátricos que no responden a inhibidores de esteroides o de la calcineurina. Mejores resultados en pacientes con afectación de piel, y menor en visceral. No se puede asegurar que presente superioridad sobre otros tratamientos, por falta de ECAs.

  - EICH-c: la FEC es una terapia segura. Se recomienda en adultos y pacientes pediátricos con EICH-c, ya sea resistente esteroides o dependientes de los esteroides, con independencia del grado y gravedad de la enfermedad. La fotoaféresis es una opción valiosa que permitir la reducción de esteroides en pacientes que responden al tratamiento.

En el caso de la EICH-c, no se han localizado en la búsqueda, nuevos ECAs que puedan aumentar el nivel de evidencia, el nivel aportado por los estudios es de (1B).

Para la EICH-a el nivel de evidencia aportado por los estudios (9, 13, 19) es de calidad baja (2C), se ha localizado en la búsqueda un estudio comparativo que refuerza, pero no aumenta el nivel de evidencia, es el desarrollado por Jagasia *et al* 2013 (30) el cual realiza un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron 98 pacientes consecutivos que habían sido tratados 57 con fotoaféresis y 41 con del tratamiento anticitocínico. El objetivo era comparar la eficacia en la segunda línea de tratamiento entre la fotoaféresis extracorpórea versus terapia anticitocínica en pacientes con EICH-a refractaria a esteroides. La respuesta al tratamiento se midió a las 4 semanas después de la terapia anticitocínica o al final de la fotoaféresis con una media de 45 días después del inicio del tratamiento. La dosis de esteroides y el grado de la EICH-a fueron predictores independientes de la respuesta. Así, la fotoaféresis se asoció con una supervivencia superior en pacientes con grado II de EICH-a. Un grado de EICH-a mayor o una falta de respuesta al tratamiento se asociaron con una supervivencia inferior. Los autores concluyen que debido a las limitaciones del estudio los datos deben ser validados en un estudio prospectivo y aleatorizado.

Características del tratamiento

Los estudios también realizan una serie de recomendaciones sobre las pautas de tratamiento que debe ser empleado.

La guía de Dignan *et al* 2012 sobre la EICH-c (10), recomienda que "el régimen de tratamiento debe ser de dos días de forma quincenal y un mínimo de tres meses", el nivel de evidencia y el grado de recomendación atribuido a la recomendación es de (1C), lo que supone un nivel elevado.

En el caso de la EICH-a la guía (9), no realiza ninguna recomendación específica sobre el régimen de tratamiento.

El trabajo de Pierelli 2013 (13), aborda una pregunta concreta sobre el tema: ¿cuál es el programa adecuado para realizar la FEC? La recomendación que realizan es tanto para EICH-a como EICH-c, y debido a que no encuentran ECAs, realizan la recomendación por consenso: "frecuencia de dos sesiones por semana, hasta un máximo de respuesta y después disminución, siempre adaptado a la respuesta clínica de cada paciente". El informe también recomienda una evaluación semanal en el caso de la EICH-a y de cada 8-12 semanas para la EICH-c. La FEC debe interrumpirse siempre que no exista respuesta o cuando esta sea mínima.

El estudio realizado por Bredeson *et al* 2013 (19) recoge que de forma general los pacientes son tratados durante varias horas, dos días consecutivos, cada dos semanas durante varios meses, cuando se obtiene respuesta la frecuencia de terapia se va distanciando. De forma general la duración total es a menudo superior a un año.

Tecnología

Una de las preguntas realizadas en el trabajo de Pierelli 2013 (13) (cuestión 13) es cuál sería la tecnología adecuada. La recomendación indica que existen dos métodos para poder ejecutar la FEC, los que se realizan con un único dispositivo o sistema (UVAR XTS y Cellex Therakos) y los que se realizan con dos dispositivos (COBE Spectra y Amicus) que cuentan con flujo continuo o discontinuo (Haemonetics).

El trabajo de Bredeson 2013 (19) refiere que los dispositivos empleados en los estudios incluidos fueron el UVAR o UVAR XTS Therakos.

3.4. Resultados de coste-efectividad

Se ha localizado un estudio coste-efectividad realizado por Crespo *et al* 2012 (31) para la EICH-c. El objetivo fue evaluar mediante un modelo de microsimulación probabilística, la relación coste-efectividad incremental (ICER) y la relación coste-utilidad incremental (ICUR), medida como AVAC (años de vida ajustados por calidad) de la FEC en comparación con rituximab e imatinib en 1000 pacientes hipotéticos en un espacio de 5 años. La perspectiva utilizada fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS) español. Los autores utilizaron los datos sobre el tratamiento, así como los efectos adversos obtenidos de informes

publicados y de la opinión de expertos, y realizaron un análisis probabilístico de sensibilidad para evaluar la solidez del modelo.

Los datos analizados fueron la respuesta al tratamiento (completa, parcial, enfermedad estable y progresión) y los órganos afectados analizados fueron piel, membranas mucosas, pulmón, hígado y tracto gastrointestinal. El tratamiento se analiza como tercera línea en pacientes con EICH-c.

Los resultados del modelo muestran como el coste de la compra de la FEC frente a los otros tratamientos se ve compensado a los 9 meses en el caso del imatinib y a los 2,5 años con el rituximab, debido a su mayor eficacia. El porcentaje de respuesta del FEC es 6,2% y 6,7% mayor en el primer año que el de rituximab e imatinib respectivamente. Esta mayor eficacia muestra una ganancia de 0,001 y 0,024 AVAC frente al rituximab e imatinib al año de tratamiento y de 0,062 y 0,094 a los 5 años, obteniendo valores de ICER por debajo de los 30 000€ (29 676€ por año de vida ganado y 24 442€ por AVAC). El análisis de sensibilidad probabilístico confirmó los resultados.

Los autores encuentran por tanto a la FEC como una intervención coste-efectiva en comparación con el tratamiento con rituximab e imatinib, como tercera línea de tratamiento en la EICH-c.

Según el estudio de Pierelli 2013 (13), la FEC tiene un coste que van desde los 1100-1400€ por sesión. Sin embargo, los autores indican que aunque los costes parezcan elevados en el tratamiento de la EICH, hay que tener en cuenta, que la FEC podría reducir las hospitalizaciones, mejorar la capacidad del paciente para reincorporarse al trabajo y aumentar la calidad de vida, que generalmente se ve reducida en un 10-50% en pacientes con EICH.

No se han encontrado estudios que analicen el coste-efectividad de la EICH-a.

3.5. Conflictos de interés

En los estudios de Dignan 2012 EICH-a (7) y EICH-c (8), los autores declaran no tener ningún conflicto de interés potencial, pero 3 de ellos reconocen haber recibido financiación para la investigación y honorarios por conferencias de Therakos &Johnson And Johnson) y otro ha sido asesor de EUSA Pharma.

En el informe de Pierelli (17) los autores declaran no tener conflicto de interés.

Los autores del informe del *Cancer Care Ontario* reconocen no tener conflictos de interés, excepto el autor principal que reconoce que si la FEC se convierte en un procedimiento ampliamente financiado sus ingresos aumentarían a $10 000.

3.6. Proyectos de investigación en marcha

Se han localizado 35 estudios en marcha que realizan FEC, pero solo 12 trataban la EICH y de ellos solo dos eran ensayos con grupo de comparación (NCT0060909

y NCT01380535), las características generales de ambos estudios están recogidas en el anexo D.

El primero de ellos se realiza en un centro único, es aleatorizado, pero no ciego y trata a pacientes con EICH-a de nuevo diagnóstico y con no más de 72 horas con administración de esteroides sistémicos, los pacientes son asignados al azar para el brazo de tratamiento con FEC combinada con esteroides en comparación con los esteroides solos.

El segundo se realiza en pacientes con EICH-c moderada o grave. Se trata de un estudio multicéntrico internacional, simple ciego que aleatoriza a los pacientes en dos brazos FEC combinada con corticoides y ciclosporina en comparación con corticoides y ciclosporina sola.

Ambos estudios están en período de reclutamiento y finalizaran en el 2014 y 2015 respectivamente.

4. DISCUSIÓN

4.1. Discusión del método

Se ha buscado información en numerosas bases de datos específicas y generales, para no omitir información relevante, se han obtenido 190 referencias, de las cuales se seleccionaron aquellas que se ajustaban a los criterios de inclusión establecidos.

Se fijaron una serie de criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios. Se decidió excluir estudios en animales, ya que la información que aportarían no sería muy relevante y también se excluyeron aquellas publicaciones cuya calidad metodología era baja (editoriales, cartas, revisiones narrativas…). Acerca de la intervención, se incluyeron exclusivamente estudios que realizasen fotoaféresis extracorpórea, ya que era el objetivo de la pregunta de investigación planteada y en pacientes que presentaban EICH refractaria a esteroides. Con respecto a las variables de resultado, solo se incluyeron aquellas que indicasen una mejoría sobre el estado de salud de los pacientes y no los referidos a biomarcadores.

4.2. Discusión de los resultados

La EICH sigue siendo la principal complicación y causa de la mortalidad sin recaída después de un trasplante alogénico (1, 3). Para los pacientes con EICH-a o EICH-c que no responden al tratamiento de primera línea, el pronóstico es malo (32, 33). La mayoría de estos pacientes se mantienen en algún tipo de supresión inmune durante al menos 1 año y un tercio o más durante al menos 2 años. La EICH se asocia con una disminución en la calidad de vida y un aumento de la mortalidad (19).

Sin embargo, no debemos olvidar que la FEC es el tratamiento de elección para el linfoma cutáneo de células T y también puede ser útil en el tratamiento de escleromixedema, esclerodermia u otras enfermedades autoinmunes, fibrosis sistémica nefrogénica, diabetes mellitus o colitis ulcerosa(11).

Eficacia

Los estudios incluidos en nuestra revisión muestran una calidad elevada para la EICH-c y baja en la EICH-a en relación a la **eficacia** de la FEC en el tratamiento de la EICH. Todos los estudios apoyan que en ciertos pacientes la FEC presenta buenos resultados y puede proporcionar una mejoría clínica.

De forma general, los estudios incluidos en la revisión apoyan el uso de la FEC para EICH-c refractaria a esteroides que afecta principalmente a tejidos de la piel, pulmón o hígado (10, 13, 19). Los datos para la EICH-a refractaria a esteroides son más limitados, pero los pacientes con afectación cutánea también presentan buenos resultados (10, 13, 19). En los estudios incluidos no solo se observa, en general, una mejoría de la clínica, sino también en el efecto reductor de esteroides lo que es particularmente importante por su toxicidad.

Una revisión no sistemática realizada por Kaloyannidis *et al* 2012 (34) concluye que existen estudios que han demostrado que la FEC ejerce una actividad positiva en la EICH refractaria a esteroides tanto crónica como aguda, ya que además de la mejoría clínica, permite la reducción o interrupción de administración de esteroides con el resultado de menor número de infecciones y recaídas. A su vez el trabajo realizado por Horsley en el 2012 para la NHS (7), encontraba que las tasas de respuesta de los pacientes tratados con FEC eran más altas de lo esperado en comparación a pacientes no tratados.

Otros estudios muestran los mismos resultados y las mismas conclusiones que los estudios incluidos en nuestro trabajo. Así, la revisión realizada por Martin en el 2012 (35) y el trabajo de Hildebrandt del 2011 (36), que plasman las recomendaciones de la *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT), y que podemos ver en la tabla 5, están basadas en estudios prospectivos y retrospectivos de baja calidad, recomienda la fotoaféresis como terapia de segunda línea en el tratamiento de la EICH-a.

Tabla 5. Consideraciones para el uso de la fotoaféresis extracorpórea

	Fotoaféresis extracorpónea
Toxicidad	Pérdida de sangre en el circuito extracorpóreo, hipocalcemia debido a anticoagulante, citopenia leve, bacteriemia asociada a catéter pero en general los riesgos de infección no parecen incrementarse más allá de terapia estándar
Interacciones significativas	Ninguno
Reactivación viral	No ha aumentado
Características de calidad de vida	Presenta incomodidad, ya que requiere acudir al centro durante varios meses, generalmente 3 días la primera semana, 2 días de la semana 2 a la 12 y por último 2 días cada 4 semanas.

Fuente: Hildebrandt del 2011 (36)

Concretamente la *American Society for Apheresis* (ASFA) en el 2013 (37) realiza unas recomendaciones sobre el tratamiento de la EICH con FEC que podemos ver en la tabla siguiente (tabla 6).

Tabla 6. Fotoaféresis terapéutica según la *American Society for Aphersis*

	Categoría	Grado de recomendación
EICH-c cutáneo	II	1B
EICH-a cutáneo	II	1C
EICH-a y EICH-c no cutánea	III	2C

Categoría

II: trastornos en los que se acepta la aféresis como terapia de 2ª línea, ya sea de forma independiente o asociada a otras modalidades de tratamiento.

III: No se ha establecido el papel óptimo de la terapia de aféresis. La toma de decisiones debe ser individualizada.

Grado de recomendación

1B: recomendación fuerte, prueba de calidad moderada. ECA limitado. Recomendación fuerte puede aplicarse en la mayoría de pacientes y en la mayoría de casos sin reserva.

1C: recomendación fuerte de baja calidad. Estudios observacionales y series de casos. Recomendación fuerte, pero puede cambiar cuando se disponga de mayor nivel de evidencia.

2C: recomendación débil de baja calidad. Estudios observacionales y series de casos. Recomendación muy débil, otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

Aunque también existen trabajos que siguen poniendo de manifiesto la heterogenecidad que hay entre los estudios de la EICH y la menor experiencia que existe en la EICH-a en comparación con la EICH-c (3, 4), y que gran parte de la evidencia es de baja calidad, procedente de series de casos (7). Según Hart *et al* 2013 (5) se necesitarían estudios que proporcionaran una mayor comprensión del mecanismo de acción y así poder optimizar su potencial terapéutico.

Seguridad

Con respecto a los resultados de **seguridad**, tanto para las EICH-a como EICH-c un estudio realizado por Vagace *et al* 2003 (12), la tolerancia clínica mostrada en la experiencia disponible en la actualidad en más de 150 centros con más de 200.000 procedimientos realizados permite asegurar que la FEC no produce citopenias graves, ni inmunosupresión y a las concentraciones utilizadas el 8 MOP, no son mutagénico. No se han comunicado hasta la fecha efectos secundarios severos ni episodios infecciosos relacionados con este tratamiento. Según el mismo autor la principal ventaja de este tratamiento es que permite suspender o disminuir las necesidades de inmunosupresores en estos pacientes.

El estudio multicéntrico (NCT01380535) localizado en la búsqueda de ensayos en marcha, tiene autorización en 7 países (USA, España, Italia, Alemania, Francia, Austria y Hungría). La autorización española está realizada por la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. El informe breve de la *HealthPACT* (38), presenta dentro del apartado de utilización y nivel de uso.

En la tabla siguiente se puede observar algunos de los países que en este momento están usando la técnica para la EICH refractaria a esteroides (Tabla 7).

Tabla 7. Utilización internacional de la fotoaféresis extracorpórea

País	Ensayos en marcha o completados	Uso limitado	Ampliamente difundido
Australia		X	
Italia	X		
USA			X
España	X		
Francia		X	
Canadá	X		
UK	X		

Fuente: modificado (8, 38).

En el año 2010, en Canadá existían 6 centros que disponían de fotoaféresis (8). En el año 2011 en Australia había 2 centros que trataban con FEC a adultos (38).

Régimen de tratamiento

En España según la petición del solicitante existen 13 centros del SNS que realizan fotoaféresis, ninguno de ellos se encuentra en nuestra comunidad. Con respecto al **régimen de tratamiento** de la FEC, existen pocas variaciones, aunque no existe un régimen de tratamiento definitivo (7), la mayoría incluyen sesiones de 2 días consecutivos o alternos, cada 2 o 4 semanas, seguido de sesión mensual durante tres meses y luego según requiera la patología a tratar (7). El centro solicitante de la técnica realizará un procedimiento semanal (4-6 semanas), después uno quincenal (2-3 meses) y uno mensual hasta el 6-9 meses de tratamiento, en el caso de la EICH-c. El régimen presentado para la EICH-a, sería de 2 procedimientos en días alternos la primera semana, después uno semanal primer mes y uno quincenal el 3 mes.

Costes

No existen grandes variaciones de precios en la realización de la FEC por sesión. Así, Pierelli *et al* 2013 (13) lo establece entre 1100-1300€ y el informe breve australiano en 1100€ (≈ A$1700) (38). Este mismo informe sitúa el coste total aproximado por paciente, con tratamientos durante 2-3 meses y seguimiento de 12 meses, en unos 64 500€ (≈A$100-150 000), con exclusión de otros costes asociados (viajes del paciente, faltas al trabajo, etc) (38). El trabajo de Horsley 2012 (7) sitúa el coste máximo potencial por año y paciente en £87 000 por tratamiento.

En el 2012 los precios marcados por Therakos para la realización de la FEC, era de 990€ por sesión (22). En Galicia el Decreto 209/2011, de 27 de octubre, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias, marca dentro de los procedimientos especiales la sesión de plasmaféresis, plaquetoféresis, leucoféresis o aféresis en 1564,48€, que no siendo el mismo procedimiento, puede suponer un precio de referencia.

Problemas éticos

Debido al pequeño número de pacientes que necesitan el tratamiento con FEC, sería de esperar que se ofrezca solo en centros de referencia. Sin embargo, la naturaleza continua del tratamiento hace necesario que los pacientes tengan que trasladarse de zonas alejadas, además en pacientes pediátricos, esto puede requerir la reubicación a largo plazo de otros miembros de la familia.

También hay que tener en cuenta que la EICH está asociada con una morbilidad a largo plazo en los pacientes más jóvenes, las otras opciones de tratamiento, como el uso de esteroides, a largo plazo se asocian con eventos adversos graves, mientras que la FEC está considerada como una opción de tratamiento segura en niños (19).

Limitaciones

Dentro de las revisiones incluidas solo hay 3 ECAs, frente a los 8 estudios retrospectivos y prospectivos que presentan grupo control y un total de aproximadamente 25 de series de casos que no tienen grupo control y por lo tanto presentan menor confiabilidad en los resultados y deben interpretarse con cuidado.

Existe heterogeneidad entre las características de los pacientes, así como en la metodología utilizada en los estudios (retrospectivos y prospectivos).

A pesar de los buenos resultados que se obtiene tanto de efectividad como de seguridad en los pacientes tratados con FEC, existen algunas limitaciones encontradas en los estudios:

- La medicación administrada a los pacientes es diferente, en algunos casos se incluye en el mismo estudio pacientes refractarios a esteroides y dependientes de ellos, y debido a que la FEC se administra con corticoides, el efecto aislado de ella no se conoce y puede deberse a la interacción con los fármacos administrados de forma general o con alguno de ellos en particular.

- Los estudios están realizados en su mayoría en población caucásica de USA y UK, y no se sabe hasta qué punto los resultados podrían ser diferentes en otras poblaciones debido a la diferente dotación genética (ej. asiáticos), dieta (ej. España), o incluso por el diferente modelo asistencial, los autores de los estudios no lo consideran un problema y así países como Canadá (16), Italia (17), Reino Unido (7, 8) o Australia (31), realizan documentos de consenso en base a los estudios publicados.

- Otra limitación se refieren a que ninguno de los estudios hacía comparaciones con otras alternativas de tratamiento de segunda línea.

Conflictos de interés

La existencia de potenciales conflictos de interés en algunos de los autores de los documentos incluidos puede limitar la emisión de conclusiones sólidas.

5. CONCLUSIONES

- ✓ La fotoaféresis extracorpórea presenta un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos que ocurren son leves y en la mayoría de los casos no provocan la interrupción del tratamiento.

- ✓ Estudios observacionales y series de casos hallan que pacientes con enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a esteroides y con tratamiento de fotoaféresis extracorpórea presentarían un beneficio clínico a nivel de respuesta al tratamiento. Las mayores tasas de respuesta se han observado en pacientes con manifestaciones cutáneas.

- ✓ Ensayos clínicos aleatorizados, con limitaciones, encuentran que pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica refractaria a esteroides tratados con fotoaféresis presentan un beneficio clínico a nivel de respuesta al tratamiento. Las mayores tasas de respuesta se han observado en pacientes con manifestaciones cutáneas.

- ✓ En el caso de la enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica refractaria a esteroides y con manifestaciones en órganos distintos a la piel, los estudios encontrados no han establecido una relación óptima con la fotoaféresis.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Da Silva Fernando Da Mota Veiga Mendes. Enfermedad injerto contra huésped crónica: factores pronóstico y nuevas opciones terapéuticas. Salamanca: Universidad de Salamanca. Departamento de Medicina; 2010.

2. Beirana A, Alcalá Pérez D, Franco Castro A. Enfermedad injerto contra huésped. Rev Cent Dermatol Pascua. 2000. 9(2):74-80.

3. Sung AD, Chao NJ. Concise Review: Acute Graft-Versus-Host Disease: Immunobiology, Prevention, and Treatment. Stem Cells Transl Med. 2013. 2(1):25-32.

4. National Institutes of health cosensus develoment project on criteria for clinical trials in Chonic GVHD: Diagnosis and stading working group report. Biol Bone Marrow. 2005. 11:945-6.

5. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. Ther Adv Hematol. 2013. 4(5):320-34.

6. Worel N, Leitner G. Clinical Results of Extracorporeal Photopheresis. Transfus Med Hemother. 2012. 39(4):254-62.

7. Horsley W. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease. London : National Health Service (NHS); 2012.

8. Klassen J. The role of photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease. Curr Oncol. 2010. 17(2):55-8.

9. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012. 158(1):30-45.

10. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012. 158(1):46-61.

11. Ortíz-Romero PL. Fotoféresis. Actas Dermosifiliogr. 2009. 100:443-4.

12. Vagace Valero JM, Alonso Escobar N, De Argila Fernández-Durán D, Vargas Pérez L, Melero Ruiz J, Morán Penco JM, et al. Fotoféresis: nueva terapia inmunomoduladora para enfermedades mediadas por linfocitos T. An Med Interna. 2003. 20(8):421-6.

13. 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 Transplantation (GITMO) consensus process. Transfusion. 2013. 53(10):2340-52.

14. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. Bone Marrow Transplant. 2013. 48(9):1161-7.

15. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Madrid: ONT; 2012.

16. AGREE Next Steps Consortium. Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica [Sede web]. Zaragoza: Guiasalud; 2009 [citado 22 ene 2014]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

17. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Proposed Evaluation Tools for COMPUS; 2005 [actualizado 29 nov 2005; citado 21 ene 2014]. Disponible en: http://cadth.ca/media/pdf/COMPUS_Evaluation_Methodology_draft_e.pdf

18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Forming guideline recommendations. En: SIGN 50: A guideline developeers´ handbook. Edinburgh : SIGN; 2001.

19. Bredeson C, Rumble RB, Varela NP, Kuruvilla J, Kouroukis CT, Stem Cell Transplant Seering Committee. Extra-corporeal photopheresis in the management of graft-vesus-host diease in patients who have recived allogeneic blood or bone marrow transplants: Recommendations. Ontario: Cancer Care Ontario; 2013.

20. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, 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):2667-74.

21. 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.

22. Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host

disease after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2003. 122(1):118-27.

23. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Schneeberger A, Hoecker P, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. Haematologica. 2006. 91(3):405-8.

24. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. Transfusion. 2001. 41(10):1299-305.

25. Apisarnthanarax N, Donato M, Korbling M, Couriel D, Gajewski J, Giralt S, et al. Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. Bone Marrow Transplant. 2003. 31(6):459-65.

26. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J, Adler KR, Scarborough R, Goldberg SL, et al. Treatment of extensive chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy. J Clin Apher. 2006. 21(3):181-7.

27. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. Blood. 2006. 107(8):3074-80.

28. Perfetti P, Carlier P, Strada P, Gualandi F, Occhini D, Van Lint MT, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. Bone Marrow Transplant. 2008. 42(9):609-17.

29. Perseghin P, Galimberti S, Balduzzi A, Bonanomi S, Baldini V, Rovelli A, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect? Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2007. 11(2):85-93.

30. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2013. 19(7):1129-33.

31. Crespo C, Perez-Simon JA, Rodriguez JM, Sierra J, Brosa M. Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. Clin Ther. 2012. 34(8):1774-87.

32. Martin PJ, Douglas Rizzo J, 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.

33. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2011. 17(1):1-17.

34. Kaloyannidis P, Mallouri D. The role of the extracorporeal photopheresis in the management of the graft-versus-host disease. Transfus Apher Sci. 2012. 46(2):211-9.

35. Martin PJ, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA. Secondary Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: A Critical Review. Biol Blood Marrow Transplant. 2012. 18(7):982-8.

36. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2011. 46(10):1283-95.

37. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, 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 sixth special issue. J Clin Apheresis. 2013. 28(3):145-284.

38. Health Policy Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand. Extracorporeal photopheresis for the treatment of graft versus host disese following bone marrow transplantaion. Brisbane: Queensland Health; 2011.

39. Couriel D, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Andelini P, Popat U, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? Biol Blood Marrow Transplant. 2006. 12(1 Suppl 2):37-40.

ANEXOS

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en fecha (noviembre 2013) con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Biblioteca Cochrane Plus

#1	GVHD	
#2	cGVHD	
#3	aGVHD	
#4	Graft-versus-host	
#5	Graft-vs-host	
#6	Graft vs host	
#7	Graft versus host	
#8	Graft vs Host Disease	
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	
#10	photopheresis or "Photochemotherapy" or "Photochemotherapies or “ECP”	
#11	Extracorporeal	
#12	#10 and #11	
#13	#9 and #12	
#14	Steroid or “Steroides”	
#15	#13 and #14	6

HTA (Health Technology Assessment)

#1	GVHD	
#2	cGVHD	
#3	aGVHD	
#4	Graft-versus-host	
#5	Graft-vs-host	
#6	Graft vs host	
#7	Graft versus host	
#8	Graft vs Host Disease	
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	
#10	photopheresis or "Photochemotherapy" or "Photochemotherapies or “ECP”	
#11	Extracorporeal	

#12	#10 and #11	
#13	#9 and #12	5

BASES DE DATOS GENERALES:

MEDLINE (PUBMED)

#17	Search **#15 NOT #16**	65
#16	Search **"Letter" [TW] OR "Letters" [TW] OR "Editorial" [TW] OR "Editorials" [TW] OR "Congress" [TW] OR "Conference" [TW]**	1302709
#15	Search **#13 AND #14**	71
#14	Search **"Steroid" [TW] OR "Steroids" [TW]**	188039
#13	Search **#9 AND #12**	261
#12	Search **#10 AND #11**	711
#11	Search **"photopheresis" [TW] OR "Photochemotherapy" [TW] OR "Photochemotherapies" [TW] OR "ECP" [TW]**	16516
#10	Search **"Extracorporeal" [TW]**	33967
#9	Search **#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8**	28949
#8	Search **"Graft vs Host Disease" [TW]**	17526
#7	Search **"graft versus host" [TW]**	17563
#6	Search **"graft vs host" [TW]**	22209
#5	Search **"graft-vs-host" [TW]**	22209
#4	Search **"graft-versus-host" [TW]**	17563
#3	Search **"aGVHD" [TW]**	1209
#2	Search **"cGVHD" [TW]**	954
#1	Search **"GVHD" [TW]**	11490

EMBASE (Elsevier)

1.	“GVHD”. ti, hw, ab, kw, tw.	
2.	“cGVHD”. ti, hw, ab, kw, tw.	
3.	“aGVHD”. ti, hw, ab, kw, tw.	
4.	“graft-versus-host”. ti, hw, ab, kw, tw.	
5.	“graft-vs-host”. ti, hw, ab, kw, tw.	
6.	“graft vs host”. ti, hw, ab, kw, tw.	
7.	“graft versus host”. ti, hw, ab, kw, tw.	
8.	“Graft vs Host Disease” ti, hw, ab, kw, tw.	
9.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	
10.	“Extracorporeal”. ti, hw, ab, kw, tw.	
11.	(“photopheresis” or "Photochemotherapy" or "Photochemotherapies or “ECP”). ti, hw, ab, kw, tw.	
12.	10 and 11	

13.	(“steroid” or “Steroids”). ti, hw, ab, kw, tw.	
14.	(“refractory” or “resistant”). ti, hw, ab, kw, tw.	
15.	13 and 14	
16.	9 and 12	
17.	15 and 16	
18.	(“Conference” or “Congress” or “Meeting” or “Meetings” or “Letter” “Editorial”). ti, hw, ab, kw, tw.	
19.	17 NOT 18	114

ISI WOK

# 16	#13 NOT #14 Refine (Article AND Review)	81
# 15	#13 NOT #14	126
# 14	TS=("Letter" OR "Letters" OR "Editorial" OR "Editorials" OR "Congress" OR "Conference")	197,619
# 13	#12 AND #11	131
# 12	TS=("Steroid" OR "Steroids")	159,163
# 11	#10 AND #7	486
# 10	#9 AND #8	1,313
# 9	TS="Extracorporeal"	23,562
# 8	TS=("photopheresis" OR "Photochemotherapy" OR "Photochemotherapies" OR "ECP")	6,985
# 7	#6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	25,023
# 6	TS="Graft vs Host Disease"	1,892
# 5	TS="graft versus host"	18,56
# 4	TS="graft vs host"	2,31
# 3	TS="graft-vs-host"	2,31
# 2	TS="graft-versus-host"	18,56
# 1	TS=("GVHD" OR "cGVHD" OR "aGVHD")	13,209

BASES DE DATOS ESPAÑOLAS

IME (Índice Médico Español) e IBECS (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud)

1.	Fotoféresis	
2.	fotoaféresis	
3.	1 OR 2	
4.	injerto	
5.	3 AND 4	0

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “Endnote”, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo B. Nivel de evidencia

Tabla 8. Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática realizada por Bredeson *et al* en 2013

Aspecto	Fortalezas	Debilidades
Pregunta, diseño, criterios de selección	Son claros y se plantearon antes de iniciar la revisión	
Reproductibilidad de la selección, evaluación de calidad y extracción de los datos	Dos revisores seleccionaron y extrajeron los datos	
Búsqueda	La búsqueda desarrollada se puede ver en un anexo del documento	Sólo se consultó una base de datos. Solo se incluyen estudios en inglés
Descripción de los estudios incluidos y excluidos	Existe un anexo con los estudios excluidos y el motivo	
Descripción de las poblaciones y los tratamientos	Hay una descripción adecuada de los pacientes y de los resultados	
Evaluación de la calidad e impacto sobre los resultados de la revisión	Se evaluó la calidad de los estudios, básicamente por su diseño. Se reconocen las ventajas y limitaciones o sesgos de los estudios incluidos	
Metanálisis adecuado	Cuando los datos son clínicamente homogéneos en más de dos ensayos se realizó un metanálisis con el programa REvMan.	No se presentan los resultados de forma explícita
Sesgo de publicación		No se hace mención
Conflictos de interés	Se mencionan	

Tabla 9. Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática realizada por Pierelli *et al* en 2013

Aspecto	Fortalezas	Debilidades
Pregunta, diseño, criterios de selección	Las preguntas son claras y se formularon antes de iniciar la revisión	
Reproductibilidad de la selección, evaluación de calidad y extracción de los datos	Dos revisores extrajeron los datos	Parece que no hubo una evaluación de la calidad
Búsqueda		No se menciona ni las bases de datos, ni las palabras claves o MesH
Descripción de los estudios incluidos y excluidos	Se muestran en una tabla los estudios incluidos	No hay una tabla con los estudios excluidos
Descripción de las poblaciones y los tratamientos	Hay una descripción adecuada de las características de los pacientes	
Evaluación de la calidad e impacto sobre los resultados de la revisión		No se evaluó la calidad de los estudios, solo se menciona el tipo de estudio
Metanálisis adecuado		No se menciona
Sesgo de publicación		No se hace ninguna mención al posible sesgo de publicación
Conflictos de interés	Los autores declaran que no tiene ningún conflicto de interés relevante	

Anexo C. Tablas

Tabla 10. Resultados de los estudios incluidos en los documentos de partida

Estudio	Incluidos en:	Tipo de estudio	Nº y tipo de pacientes	Resultados efectividad	Resultados de seguridad	Supervivencia y calidad de vida
Flowers 2008 (20)	Dignan *et al* 2012 (10) Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	ECA multicéntrico	EICH-c Adultos FEC: 48 (20 refractarios o intolerantes a cortico-esteroides) GC: 47 (22 refractarios o intolerantes a cortico-esteroides)	– *12 semanas seguimiento* RT: 40% FEC vs 10% GC, p=0,002. • Reducción de manifestaciones cutáneas (14,5% FEC vs 8,3% GC), NS • Reducción de dosis de corticoides de un 50% en el 25% de los pacientes FEC vs 12,8% GC • Reducción de dosis corticoides > 50% y mejora de manifestaciones cutáneas en un 25% se produce en un 8,3% FEC vs 0% GC RC + RP Piel: 35% (48/17) vs 9% GC) Hígado: 21% (14/3) vs 43% GC Pulmón: 11% (9/1) vs29% GC Mucosa oral: 53% (30/16) vs 27% GC Gastrointestinal: 50% (2/1) vs 33% GC Ojos: 30% FEC vs 7% GC Articulaciones: 22% FEC vs 12% GC – *24 semanas de seguimiento* Reducción de dosis de corticoides > 50% en el 19% de los pacientes RC +RP Piel: 35% FEC vs 9% GC Membrana mucosa: 53% FEC vs 27% GC	El 90% de los pacientes tratados con FEC vs 92% GC informaron de efectos adversos: Diarrea: 20,4% FEC vs 20% GC Nauseas: 18,4% FEC vs 12% GC Infecciones: 53,1% FEC vs 44% GC Interrupción tratamiento: 14,3% FEC vs 6% GC Anemia: 24,5% FEC vs 6% GC Efectos graves: 28,6% FEC vs 26% GC NS en los efectos adversos, la FEC fue bien tolerada 4 interrupciones de tratamiento (1 suicidio, 1 revocación de consentimiento y 2 progresión de la enfermedad) A las 24 semanas solo 3 efectos graves se atribuyen a la FEC:	NS Mejora de calidad de vida 19% FEC vs 2,5% control, p=0,01

Estudio	Incluidos en:	Tipo de estudio	Nº y tipo de pacientes	Resultados efectividad	Resultados de seguridad	Supervivencia y calidad de vida
				Hígado: 21% FEC vs 43% GC Gastrointestinal: 50% FEC vs 33% GC Ojos: 30% FEC vs 7% TC Pulmones: 22% Articulaciones: 55% Hígado: 29%	bronconeumonía, infección tracto urinario y un problema en el acceso venoso Mortalidad relacionada con el tratamiento 98% FEC vs 94% control, P = NS	
Greinix 2011 (21)	Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	ECA cruzado con pacientes de Flowers (20)	EICH-c Adultos 25 FEC Sin especificar	RT 26% FEC vs 8% controles, p=0,04 Piel: 31%	NS	NS
Messina 2003 (22)	Dignan *et al* 2012 (9, 10) Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	EC cuasi experimental	Pediátricos: 77 EICH-a: 33 EICH-c: 44 Resistentes a inmunosupresores convencionales	EICH-a RT: 54% (33/18), RP: 21% (33/7); NR: 24% (33/8) Piel 81% (33/27) Hígado: 60% (15/9) Gastrointestinal: 75% (20/15) EICH-c RT: 44% (34/15), RP: 29% (34/10); NR: 26% (34/9) Piel 55% (36/20) Hígado: 80% (20/16) Pulmón: 43% (14/6) Mucosa oral: 0% (26/0) Gastrointestinal: 48% (21/10)	Buen perfil de seguridad	EICH-a 5 años 69% (responden) vs 12% (NS); p=0,001 EICH-c 5 años 96% (responden) vs 58% (NS); p=0,04
Salvaneschi 2001 (24)	Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	Estudio de cohortes prospectivo comparativo	Pediátricos: 23 EICH-a: 9 Resistentes a esteroides	EICH-a RT: 78% (9/7), RC: 71% (7/5); RP: 29% (7/2) EICH-c	NS	EICH-a 78% (9/7) EICH-c

Estudio	Incluidos en:	Tipo de estudio	Nº y tipo de pacientes	Resultados efectividad	Resultados de seguridad	Supervivencia y calidad de vida
			EICH-c: 14, no responden a 1ª línea de tratamiento	RT: 64% (14/9), RC: 44% (9/4); RP: 56% (9/5), NR: 36% (14/5) Piel: 83% (12/10) Hígado: 66% (9/6) Pulmón: 100% (1/1) Mucosa oral: 66% (12/8)		79% (14/11)
Apisarnthanarax 2003 (25)	Dignan *et al* 2012 (10) Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	Estudio cohortes retrospectivo comparativo	EICH-c cutáneo Adultos: 32 Esteroide dependiente o refractarios	RT:56%, RC: 22%, NS Piel: 56% (32/18) Hígado: 0% (17/0) Mucosa oral: 0% (11/0) Gastrointestinal: 0% (11/0) Reducción de dosis:	NS 32/11 murieron después de FEC	66%
Greinix 2006 (23)	Dignan *et al* 2012 (9) Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	Estudio de cohortes prospectivo comparativo	EICH-a Adultos: 59 Esteroide dependientes y refractarios	p=NS Piel: 82% (57/47) Hígado: 61% (23/14) Gastrointestinal: 60% (15/9)	NS	4 años 47% Con RT 47% NR 11% P<0,0001
Couriel 2006 (39)	Dignan *et al* 2012 (10) Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	Estudio de cohortes retrospectivo comparativo	EICH-c Adultos: 71 Se consideran refractarios a esteroides si: -no existe respuesta en el 1er mes -existe solo una respuesta parcial a los 2 meses -la enfermedad	RT: 59%, RC: 21%, p=NS Piel: 59% (56/33) Hígado: 71% (21/15) Pulmón: 54% (11/6) Mucosa oral: 77% (9/7) Gastrointestinal: 66% (3/2)	NS EICH es 1ª causa de muerte 68% Recidiva: 26% Infección: 3%	5 años 41%

Estudio	Incluidos en:	Tipo de estudio	Nº y tipo de pacientes	Resultados efectividad	Resultados de seguridad	Supervivencia y calidad de vida
			sigue progresando a las 2 semanas			
Perseghin 2007 (29)	Dignan *et al* 2012 (10) Pierelli *et al* 2013 (13)	Estudio comparativo	EICH-c: 25 Adultos: 11 Pediátricos: 14 Refractarios a terapia estándar (esteroides + ciclosporina A)	RT: 72% (18), RC: 44% (11) Piel: 80% (25/20) Hígado: 66% (6/4) Mucosa oral: 77% (9/7) Gastrointestinal: 100% (2/2)	NS	19 pacientes (76%) 5 años supervivencia 63% (responden) vs 10% (NR)
Bisaccia 2006 (26)	Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	Estudio de cohortes retrospectivo comparativo	EICH-C cutánea Adultos: 14 Sin especifica	RC: 21%, P=NS Piel: 50% (14/7) Hígado: 100% (5/5) Pulmón: 60% (5/3) Mucosa oral: 43% (7/3)	NS	5 años 78% (14/11)
Perfetti 2008 (28)	Dignan *et al* 2012 (9) Bredeson *et al* 2013 (19) Pierelli *et al* 2013 (13)	Serie de casos con control histórico	EICH-a Adultos: 23 FEC: 23 GC: 307 Refractarios a esteroides	RC: 52% Piel: 68% (22/15) Gastrointestinal: 40% (10/4)		Supervivencia total 48% FEC: 45% GC: 44%, p=NS

ECA: ensayo clínico aleatorizado; EICH-c: enfermedad de injerto contra huésped crónica; FEC: fotoaféresis extracorpórea; GT: grupo control; RT: respuesta total; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; NS: no diferencias significativa; NR: no respuesta

Anexo D. Proyectos de investigación en marcha

Título	Estudio aleatorizado en fase II para la evaluación de fotoaféresis extracorpórea (FEC) en combinación con corticoides para el tratamiento inicial de la enfermedad aguda injerto contra huésped.
Registro	NCT00609609
Estado actual	Reclutamiento
Objetivos	Averiguar si la FEC añadida a la terapia estándar en el tratamiento de la EICH-a mejora la respuesta al tratamiento, la duración y la supervivencia
Tipo de estudio	Intervención
Diseño	Aleatorizado, fase II Grupo experimental: FEC + metilprednisolona Grupo control: metilprednisolona
Tamaño muestral	80
Fecha de inicio	Enero e 2008
Fecha de finalización	Enero 2015
Resultados	R primarios: fracaso del tratamiento R secundarios:
Criterios de selección	Criterios de inclusión: • Receptores de médula ósea alogénico • Ambos sexos, peso > 40 Kg • Grado II-II de EICH-a en tubo digestivo, hígado o piel • Recuento plaquetas ≥ 20000 ml y ≥ 27%... Criterios de exclusión: • EICH-c • Sangrado activo • Alérgicos al psoraleno….
Patrocinador	Centro del Cáncer MD Andreson
Ubicación	Houston, Texas (USA)

Título	Estudio controlado aleatorizado de terapia con fotoaféresis extracorpórea (FEC) con Uvadex para el tratamiento de pacientes con moderada a severa EICH-c
Registro	NCT01380535
Estado actual	Reclutamiento
Objetivos	Averiguar la seguridad y eficacia de la terapia de FEC cuando se añade a la terapia estándar de medicamentos administrados a pacientes con EICH-c moderada o grave
Tipo de estudio	Intervención
Diseño	Aleatorizado, fase II Grupo experimental: FEC + corticoides Grupo control: corticoides
Tamaño muestral	60
Fecha de inicio	Noviembre 2011
Fecha de finalización	Junio 2014
Resultados	R primarios: respuesta global (completa o parcial) y evaluación clínica mediante *NIH Consensus Criteria* R secundarios: calidad de vida, relación entre puntuaciones, tasas de respuesta por grupo u órgano afectad…
Criterios de selección	Criterios de inclusión: • Ambos sexos, mayores 18 años • EICH-c moderado o grave Criterios de exclusión: • Intolerante a corticoides
Patrocinador	Therakos y Parexel
Ubicación	-------

Fotoaféresis para pacientes con enfermedad de injerto contra huésped resistente a esteroides