

Puntos clave

- La enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés) es una complicación potencialmente seria del alotrasplante de células madre.
 - En este tipo de trasplante, el paciente recibe células madre procedentes de un donante adulto o de unidades donadas de sangre de cordón umbilical. Estas células madre reemplazan a las células de la médula ósea que producen las células sanguíneas, incluyendo los glóbulos blancos que forman parte del sistema inmunitario.
 - El alotrasplante de células madre es un tratamiento eficaz para muchas enfermedades genéticas y tipos de cáncer de la sangre, tales como la leucemia y el linfoma.
- Las células madre donadas, que contienen células T del donante, se administran al paciente por infusión intravenosa.
 - La célula T es un tipo de glóbulo blanco que ayuda a proteger al cuerpo, ya que reconoce y destruye los invasores extraños, tales como infecciones y bacterias.
 - La capacidad de estas células de destruir estos invasores sin dañar las células sanas se basa en que pueden reconocer la diferencia entre lo que pertenece al propio cuerpo y lo que es extraño o ajeno a ello.
 - Esta capacidad puede facilitar que las células T del donante ataquen las células cancerosas residuales, es decir, las células que permanecen en el paciente después de recibir tratamiento. De esta manera, el alotrasplante ayuda a curar diversos tipos de cáncer de la sangre.
 - Sin embargo, es posible que las células T del donante también reconozcan como ajenas a las células sanas del paciente y que inicien un ataque contra sus tejidos y órganos sanos.
 - Este “ataque” puede afectar el funcionamiento de un órgano o causar una insuficiencia orgánica completa.
- Cuando las células del donante (el injerto) atacan las células del paciente (el huésped), causan una afección denominada enfermedad injerto contra huésped.

- Hay dos categorías principales de la enfermedad injerto contra huésped: aguda y crónica.
 - Los dos tipos afectan órganos y tejidos distintos y producen diferentes signos y síntomas.
 - Es posible presentar un solo tipo –el tipo agudo o el tipo crónico–, o los dos, un tipo después del otro (secuencialmente) o ambos al mismo tiempo (de manera simultánea). Algunos pacientes que se someten a alotrasplantes no presentan de ninguna manera la enfermedad injerto contra huésped.
- La enfermedad injerto contra huésped puede ser leve, moderada o grave. Hay tratamientos para esta complicación, pero en algunos pacientes, es posible que la enfermedad no responda al tratamiento.

Introducción

La enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), también denominada enfermedad injerto contra receptor, es una complicación seria que puede presentarse después de un alotrasplante de células madre, un tratamiento empleado para muchas enfermedades genéticas y tipos de cáncer de la sangre, tales como la leucemia y el linfoma. Durante un alotrasplante de células madre, el paciente recibe células madre provenientes de un donante o de unidades donadas de sangre de cordón umbilical. Estas células madre “nuevas” reemplazan a las células madre del paciente que han sufrido daños a causa de una enfermedad, tal como un cáncer de la sangre, o de los tratamientos administrados para curarla.

Las etapas del alotrasplante de células madre son las siguientes:

- Antes del procedimiento, los pacientes reciben un régimen de acondicionamiento como preparación, el cual consiste en quimioterapia y, en algunos casos, radioterapia. En pacientes que reciben trasplantes para el tratamiento del cáncer, el régimen de acondicionamiento se administra con el fin de destruir las células cancerosas que se encuentran en el cuerpo. Este régimen también inhibe el sistema inmunitario del receptor, lo cual permite que las células madre nuevas provenientes del donante empiecen a producir células sanguíneas nuevas y que, finalmente, generen un nuevo sistema inmunitario en el cuerpo del receptor.

- Hay un período de tiempo entre el momento en que el sistema inmunitario previo del paciente deja de funcionar y el momento en que el nuevo sistema inmunitario, generado a partir de las células del donante, empieza a funcionar.
- Durante este período, en el que el paciente carece de médula ósea sana, su cuerpo no puede producir células sanguíneas, incluyendo glóbulos blancos.
- Sin la cantidad suficiente de glóbulos blancos, el paciente no puede combatir adecuadamente las infecciones, lo cual ocasiona un período de riesgo mayor de contraer infecciones.
- Después del régimen de acondicionamiento, el paciente recibe las células madre del donante por infusión intravenosa para reemplazar su sistema de producción sanguínea y sistema inmunitario. Las células madre trasplantadas se desplazan a la médula ósea donde empiezan a producir glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas nuevos mediante un proceso denominado prendimiento del injerto.
- Las células madre donadas que se trasplantan también contienen algunas células T del donante.
 - La célula T es un tipo de glóbulo blanco que ayuda a proteger al cuerpo contra las infecciones. Esta célula reconoce lo que pertenece al cuerpo y lo que es extraño y potencialmente peligroso. Las células T perciben que las bacterias, virus y hongos son dañinos.
 - Para defenderse de las infecciones, el cuerpo debe ser capaz de distinguir entre lo que pertenece al propio cuerpo y lo que es extraño o ajeno a ello.
 - Uno de los beneficios del alotrasplante es que las células T del donante pueden reconocer como extraña a cualquier célula cancerosa del paciente que haya sobrevivido al régimen de acondicionamiento. Las células T del donante tienen más probabilidades que las del paciente de identificar las células cancerosas como extrañas, y además coordinan un ataque para eliminarlas. Este efecto, denominado efecto injerto contra tumor, ayuda a prevenir una recaída del cáncer.
 - Sin embargo, la misma capacidad de las células T de reconocer lo propio de lo ajeno puede ocasionar una complicación grave. Las células T reconocen lo propio de lo ajeno por medio de un sistema de proteínas llamado antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) que marca a muchas células. Los antígenos leucocitarios humanos son proteínas que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células del cuerpo y componen el tipo de tejido característico de cada persona.
 - Las células T del donante pueden reconocer al antígeno leucocitario humano u otros marcadores de las células del paciente como ajenos y atacar las células sanas en los órganos del paciente, lo que perjudicaría

la capacidad funcional de los órganos y posiblemente podría causar una insuficiencia orgánica.

– Cuando las células del donante (el injerto) atacan el tejido y las células del paciente (el huésped), causan una afección denominada enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés).

Al principio, las células del donante (el injerto) están parcialmente debilitadas y controladas por el sistema inmunitario del propio paciente. Los efectos injerto contra tumor e injerto contra huésped no suelen alcanzar su máxima potencia sino hasta después de que se haya inhibido completamente el sistema inmunitario del paciente. Esto suele ocurrir al principio del período de los primeros 30 días en el caso de un trasplante mieloablativo, el tipo de máxima intensidad, pero puede presentarse más adelante en el caso de un trasplante de intensidad reducida o no mieloablativo (también denominado minitrasplante).

La enfermedad injerto contra huésped puede ser leve, moderada o grave. Se han desarrollado tratamientos eficaces para esta complicación, pero en algunos pacientes, es posible que la enfermedad no responda al tratamiento. Además, el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped a menudo debilita las células T y puede hacer al paciente más vulnerable a las infecciones y a otras complicaciones.

Clasificación/tipos de la enfermedad injerto contra huésped

Existen dos categorías principales de la enfermedad injerto contra huésped: aguda y crónica. Los dos tipos afectan órganos y tejidos distintos y producen diferentes signos y síntomas. Los pacientes pueden presentar un solo tipo o ambos tipos, pero algunos no presentan ningún tipo de la enfermedad.

Con base en los criterios del consenso de los Institutos Nacionales de la Salud, la enfermedad injerto contra huésped se clasifica, según el momento en que se presenta y los signos que aparecen, de las siguientes maneras.

- **Enfermedad injerto contra huésped aguda de tipo clásico:** en estos casos, los signos de la enfermedad se presentan durante los primeros 100 días posteriores al trasplante de células madre y exhiben características de la forma aguda de la enfermedad. Las características diagnósticas y específicas de la forma crónica están ausentes.
- **Enfermedad injerto contra huésped aguda de tipo persistente, recidivante o de inicio tardío:** en estos casos, la enfermedad se presenta más allá de los 100 días posteriores al trasplante, y sus características son de la forma aguda. Las características diagnósticas y específicas de la forma crónica están ausentes.
- **Enfermedad injerto contra huésped crónica de tipo clásico:** en estos casos, la enfermedad puede presentarse en cualquier momento después del trasplante. Las

características diagnósticas y específicas de la forma crónica están presentes. No hay características de la forma aguda.

- **Síndrome de solapamiento:** en estos casos, la enfermedad puede presentarse en cualquier momento después del trasplante, y sus características son tanto de la forma crónica como de la forma aguda.

Enfermedad injerto contra huésped aguda

La forma aguda constituye una causa importante de problemas médicos y muerte después de un alotrasplante de células madre. La frecuencia con la que se presenta la forma aguda varía considerablemente entre distintas poblaciones de pacientes, lo cual hace que sea imposible precisar qué tan común es. Alrededor del 30 al 70 por ciento de los receptores de trasplantes presentan la forma aguda, variando según el tipo de donante, la técnica de trasplante y otras características. La forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped aguda afecta principalmente la piel, el hígado y el tubo gastrointestinal (estómago, intestinos y colon).

Factores de riesgo. Los siguientes factores de riesgo suelen estar asociados con un riesgo mayor de presentar la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped, de moderada a grave:

- Incompatibilidad de antígeno leucocitario humano o donante no emparentado
- Paciente de edad avanzada
- Donante femenino para un receptor masculino
- Intensidad del régimen de acondicionamiento, o de la irradiación corporal total durante este régimen
- Infusión intravenosa de linfocitos de donante, un procedimiento que se realiza después del trasplante de células madre y por medio del cual se infunden más linfocitos en el paciente, entre ellos células T, provenientes del donante

Síntomas. Los siguientes son algunos de los síntomas de la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped.

- Sarpullido
 - El sarpullido es el síntoma más común de la forma aguda.
 - A menudo se inicia como un sarpullido débil que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies.
 - El sarpullido puede diseminarse hasta cubrir el cuerpo entero.
 - Las formas leves de sarpullido pueden ser ligeramente incómodas y parecen una quemadura solar leve.

- En las formas más intensas de sarpullido se forman ampollas y la piel puede pelarse.
- Trastornos del tubo gastrointestinal
 - El signo más clásico de la enfermedad injerto contra huésped del tubo gastrointestinal es la diarrea, causada por la inflamación del colon, y puede ser tan intensa que el paciente elimina varios litros de deposiciones por día.
 - Otros síntomas incluyen dolor abdominal, sangrado y/o náuseas con vómitos.
- Afectación del hígado
 - Esta enfermedad es más frecuentemente asintomática y solo puede identificarse por medio de pruebas de sangre.
 - Puede presentarse en forma de ictericia, que es una coloración amarillenta en la piel y los ojos, debido a la toxicidad hepática y a la incapacidad de eliminar una sustancia llamada bilirrubina (la bilirrubina se produce cuando el hígado destruye los glóbulos rojos).
 - A veces los pacientes presentan sangrado, confusión o ascitis, un exceso de líquido en el abdomen debido a la insuficiencia hepática.

Un conteo bajo de células sanguíneas no es necesariamente un signo clásico de la enfermedad injerto contra huésped aguda, pero es sumamente común que los pacientes con esta complicación presenten deficiencias de células sanguíneas. Esta es la respuesta del cuerpo al ataque del sistema inmunitario contra los órganos.

Diagnóstico y clasificación. En el caso de los pacientes con signos y síntomas de la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped, es posible que sea necesario realizar pruebas médicas para confirmar el diagnóstico y descartar otras afecciones que puedan parecerse a la enfermedad, tales como reacciones a medicamentos e infecciones.

La forma aguda de la enfermedad puede ser leve, moderada o grave. Los médicos clasifican la gravedad de la forma aguda según la cantidad de órganos afectados y el grado de afectación de cada órgano. La forma aguda se clasifica asignándole un grado del I (el más leve) al IV (el más grave). Los pacientes con enfermedad de grado III y IV suelen tener peores desenlaces clínicos y una menor supervivencia.

Los pacientes deben estar conscientes de los signos de alerta de la enfermedad injerto contra huésped aguda y llamar a sus médicos inmediatamente si presentan algún síntoma. La detección y el tratamiento precoz pueden ayudar a limitar la gravedad de la enfermedad.

Enfermedad injerto contra huésped crónica

La forma crónica puede afectar a un solo órgano o a varios y constituye una de las principales causas de problemas médicos y muerte después de un alotrasplante de células madre. Aproximadamente del 30 al 70 por ciento de los

pacientes que reciben un alotrasplante de células madre presentan la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped. Debido a que se trata de una afección crónica, puede durar años o incluso toda la vida. Los síntomas de la forma crónica varían de leves a potencialmente mortales. Actualmente, los médicos están haciendo todo lo posible para prevenir la enfermedad injerto contra huésped en los pacientes que se someten a alotrasplantes de células madre. Vea la página 5.

Factores de riesgo. Los siguientes factores de riesgo están asociados con la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped:

- Incompatibilidad de antígeno leucocitario humano o donante no emparentado
- Paciente de edad avanzada
- Donante de edad avanzada
- Donante femenino para un receptor masculino, y el número de hijos nacidos de la donante
- Origen de las células madre
 - Las células madre obtenidas a partir de sangre periférica presentan un mayor riesgo de producir la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped que las que se obtienen a partir de médula ósea.
 - Las células madre obtenidas a partir de sangre de cordón umbilical presentan el menor riesgo de producir la forma crónica de la enfermedad.
- Antecedentes de la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped

Síntomas. Los síntomas de la forma crónica pueden estar limitados a un solo órgano o zona del cuerpo, o pueden estar diseminados. Entre las partes del cuerpo más comúnmente afectadas se encuentran la piel, la boca, los ojos, el hígado, el tubo gastrointestinal, los pulmones y las articulaciones. La forma crónica de la enfermedad puede producir cualquiera de los síntomas resumidos a continuación.

- Problemas de los ojos:
 - Sequedad, dolor, picazón
 - Dificultad para tolerar las luces brillantes
 - Visión borrosa
 - Ceguera
- Problemas de la boca:
 - Sequedad intensa
 - Sensibilidad a los alimentos calientes, fríos, picantes y ácidos, a la menta (a menudo presente en los dentífricos) y a las bebidas con gas
 - Úlceras bucales dolorosas que se pueden extender a la garganta

- Dificultad para comer
- Enfermedad de las encías y caries dental
- Problemas de la piel:
 - Sarpullido
 - Picazón, sequedad y tirantez en la piel
 - Engrosamiento de la piel que puede limitar el movimiento de las articulaciones
 - Cambio del color de la piel
 - Intolerancia a los cambios de temperatura producidos por las glándulas sudoríparas dañadas
- Problemas de las uñas:
 - Cambios de la textura
 - Endurecimiento y fragilidad
 - Caída de las uñas
- Problemas del cuero cabelludo y del vello corporal:
 - Caída del cabello
 - Encanecimiento prematuro
 - Caída del vello corporal
- Problemas del tubo gastrointestinal:
 - Pérdida del apetito
 - Pérdida de peso sin explicación
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Diarrea
 - Dolor de estómago
- Problemas de los pulmones:
 - Falta de aliento y dificultad para respirar
 - Tos persistente que no desaparece
 - Sibilancias (silbidos al respirar)
- Problemas del hígado:
 - Hinchazón abdominal
 - Ictericia (decoloración amarillenta de la piel y/o los ojos)
- Problemas de los músculos y de las articulaciones:
 - Debilidad muscular y calambres
 - Rigidez articular o dificultad para extender completamente los dedos, las muñecas, los codos, las rodillas y los tobillos
- Problemas de los genitales:
 - En mujeres
 - Sequedad, picazón y dolor vaginal
 - Úlceras vaginales y cicatrices
 - Estrechamiento de la vagina

- Dificultad o dolor al tener relaciones sexuales
- En hombres
 - Estrechamiento o cicatrices en la uretra
 - Picazón o cicatrices en el pene y escroto
 - Irritación del pene

Los pacientes deberían comunicarse con sus médicos inmediatamente si presentan cualquiera de estos síntomas. Aunque los síntomas pueden deberse a algo distinto a la enfermedad injerto contra huésped crónica, el médico debe evaluarlos. La detección y el tratamiento precoces pueden ayudar a limitar la gravedad de la enfermedad.

Prevención de la enfermedad injerto contra huésped

El desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped, en casos tanto moderados como graves, está asociado con considerables problemas médicos y menor supervivencia. Una vez que se manifiesta, es difícil de tratar. Por ello, los médicos intentan reducir la incidencia y la gravedad de esta complicación, antes y después del trasplante, y toman todas las precauciones para prevenirla.

Tipificación de antígeno leucocitario humano y búsqueda de un donante compatible. La enfermedad injerto contra huésped puede presentarse cuando los tipos de tejido corporal del donante y el receptor son distintos. El equipo que lleva a cabo el trasplante hará lo posible por encontrar un donante que sea bien compatible con el paciente. Esto ayuda a reducir el riesgo de la complicación en pacientes que reciben un trasplante realizado con técnicas estándar. La tipificación de antígeno leucocitario humano es una prueba de sangre que se emplea para determinar el grado de compatibilidad presente entre los tejidos de dos personas.

Hay muchos marcadores correspondientes a los antígenos leucocitarios humanos. Sin embargo, la verificación de la compatibilidad del antígeno leucocitario humano se suele hacer en función de ocho o diez marcadores. Cuanto más marcadores tengan en común dos personas, mayores serán las probabilidades de que sus sistemas inmunitarios no reconozcan al otro como extraño y, por lo tanto, menores serán las probabilidades de que las células del receptor ataquen las células del donante. Los gemelos idénticos tienen una compatibilidad completa porque tienen los mismos genes. En el caso de la mayoría de las personas, las posibles fuentes de células compatibles son las que se resumen a continuación.

Hermanos

- Las personas heredan la mitad de las proteínas (marcadores) de los antígenos leucocitarios humanos de su madre y la otra mitad de su padre.

- A menudo, el donante ideal es un hermano o hermana del paciente que ha heredado los mismos marcadores de los antígenos leucocitarios humanos.
- Cada hijo nacido de la misma madre y con el mismo padre biológico tiene cuatro posibles combinaciones de tipos de antígeno leucocitario humano que se heredan al azar. Por lo tanto, cada hermano y hermana de consanguinidad completa tiene un 25 por ciento de probabilidades de ser un donante perfectamente compatible.
- Si el paciente proviene de una familia pequeña, su probabilidad de tener un hermano o hermana compatible es solo de aproximadamente 30 por ciento.

Identificación de donantes compatibles mediante registros de donantes

- La identificación de un donante completamente compatible puede depender de la disponibilidad de alguno en los registros de donantes voluntarios.
- La identificación de un donante no emparentado que es completamente compatible puede depender del origen étnico del paciente.
- Las personas blancas de origen europeo tienen una probabilidad del 75 por ciento de encontrar a un donante emparentado perfectamente compatible debido al estrecho rango de tipos de antígeno leucocitario humano presentes en las poblaciones que se asentaron en Europa y a la prevalencia de estas poblaciones en países con grandes registros de donantes no emparentados.
- Las personas de origen africano tienen una probabilidad muy baja de encontrar a un donante no emparentado que es completamente compatible (< 20 por ciento)

Células originarias de unidades donadas de sangre de cordón umbilical

En el caso de pacientes que no tienen donantes completamente compatibles, una fuente alternativa de células madre son las unidades donadas de sangre de cordón umbilical almacenadas en bancos de sangre públicos. En este caso, el trasplante se realiza con células madre obtenidas de la sangre extraída del cordón umbilical de recién nacidos sanos.

- Las unidades de sangre de cordón umbilical tienen menos células T y estas células no han madurado completamente, por lo que hay una menor probabilidad de casos graves de la enfermedad injerto contra huésped.
- Las células madre obtenidas de unidades de sangre de cordón umbilical no tienen que tener un nivel tan alto de compatibilidad como el que se necesita con las células madre originarias de donantes adultos.
- La sangre de cordón umbilical puede ser una fuente alternativa viable de células madre en el caso de

pacientes que no cuentan con un donante emparentado ni con un donante no emparentado que tiene suficiente compatibilidad.

- Sin embargo, debido a que las unidades de sangre de cordón umbilical contienen una menor cantidad de células madre:
 - Puede ser difícil de usar en el caso de personas de mayor tamaño corporal.
 - Debido a la menor cantidad de células en la sangre de cordón umbilical y al hecho de que el sistema inmunitario es más inmaduro en recién nacidos, los trasplantes realizados con células madre de esta fuente suelen estar relacionados con períodos más largos hasta que se establezca el prendimiento del injerto y con un riesgo mayor de infecciones. Todo esto puede hacer que este tipo de trasplante sea más peligroso en el caso de algunos pacientes.

Trasplante haploidéntico. En los últimos años, los investigadores de todo el mundo han descubierto métodos para llevar a cabo trasplantes entre familiares que tienen solo una compatibilidad parcial, denominados trasplantes haploidénticos. Cuando se comparan los trasplantes haploidénticos seguidos de la administración posterior de ciclofosfamida con los trasplantes de compatibilidad completa, el riesgo de presentar la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped no parece ser mayor y la incidencia de la forma crónica parece ser menor relativo a la administración de ciclofosfamida después del trasplante.

Los trasplantes realizados a partir de sangre de cordón umbilical y los trasplantes haploidénticos tienen una gran ventaja en relación con los trasplantes de células madre de donantes compatibles no emparentados, ya que se pueden realizar mucho más rápidamente (posiblemente en 2 a 4 semanas), mientras que puede tomar un mes o más obtener células de un donante compatible no emparentado. Esto puede ser sumamente importante en el caso de los pacientes en la categoría de alto riesgo, que corren el riesgo de sufrir una recaída mientras esperan el trasplante. No está claro cuál fuente (donante compatible no emparentado, unidad de sangre de cordón umbilical o donante haploidéntico) produce por último los mejores resultados y, por lo tanto, este es un tema de investigación activa.

Medicación. Los médicos tratan de prevenir la enfermedad injerto contra huésped administrando medicamentos inmunosupresores al paciente con el fin de inhibir el funcionamiento de las células T del donante. Estos medicamentos se administran antes y después de la infusión intravenosa de células madre.

No hay ningún régimen terapéutico estándar para prevenir la enfermedad injerto contra huésped, y cada centro médico emplea una combinación distinta de medicamentos. Entre los medicamentos que comúnmente se administran para

prevenir la enfermedad injerto contra huésped se incluyen:

- Metotrexato (Trexall®)
- Ciclosporina
- Tacrolimús (Prograf®)
- Micofenolato mofetil (CellCept®)
- Sirolimús (Rapamune®)
- Corticoesteroides (metilprednisolona o prednisona)
- Globulina antitimocito (ATG, por sus siglas en inglés)
- Alemtuzumab (Campath®)
- Ciclofosfamida (Cytoxan®)

En Estados Unidos se emplean los siguientes dos regímenes principales de medicamentos para prevenir la enfermedad injerto contra huésped:

- Inmunosupresión por medio de un inhibidor de la calcineurina. Actualmente, este es el régimen terapéutico que se emplea más frecuentemente en Estados Unidos y Europa. Este régimen combina un inhibidor de la calcineurina, ya sea tacrolimús o ciclosporina, con otro medicamento, por lo general, metotrexato, micofenolato mofetil o sirolimús. Generalmente, la administración de los dos medicamentos empieza alrededor del momento de administrar la infusión intravenosa de células madre. El segundo medicamento se suele disminuir gradualmente alrededor del primer mes después del trasplante, mientras que el paciente continúa con el inhibidor de calcineurina durante 60 a 120 días después del trasplante.
- Administración de dosis altas de ciclofosfamida posteriormente al trasplante. Este tipo de régimen terapéutico consiste en dosis altas del medicamento quimioterapéutico ciclofosfamida en los primeros días posteriores al trasplante. Este medicamento se dirige selectivamente a una población de células en proceso de recuperación que tiene una probabilidad especialmente alta de ocasionar la enfermedad injerto contra huésped. Es posible que el médico recete solo ciclofosfamida en el caso de los pacientes que reciben células madre compatibles, mientras que aquellos que tienen donantes haploidénticos suelen recibir también otros medicamentos orales, tales como un inhibidor de la calcineurina, el sirolimús y/o el micofenolato mofetil.

Reducción de células T. Debido a que hay una relación entre la presencia de células T del donante y la aparición de la enfermedad injerto contra huésped, una opción para disminuir la incidencia de la enfermedad es extraer (reducir la cantidad de) células T del donante y así impedir que afecten de forma negativa a los pacientes. Esto se lleva a cabo principalmente de dos maneras:

- La reducción de células T *in vivo* (en el cuerpo), que consiste en la administración de medicamentos al

receptor, tales como la globulina antitimocito o el alemtuzumab, justo antes o después del trasplante. Estos medicamentos para la reducción de células T *in vivo* generalmente se incorporan a otro régimen terapéutico inmunosupresor para disminuir el riesgo de la enfermedad injerto contra huésped.

- La reducción de células T *ex vivo* (fuera del cuerpo), en la cual se emplea un aparato para extraer las células T antes de administrar las células madre al paciente. Este procedimiento es más eficiente en cuanto a la extracción de las células T y permite al paciente evitar el uso de medicamentos para la profilaxis contra la enfermedad injerto contra huésped.

Sin embargo, la reducción de células T provoca una mayor lesión del sistema inmunitario posteriormente al trasplante y, por lo tanto, está asociada con la aparición de más infecciones. Además, las células T ayudan a impedir la recaída del cáncer, por lo que existe la inquietud de que tal reducción podría aumentar el riesgo de recaída. Por estos motivos, es posible que en diferentes centros de trasplantes, la reducción de células T se emplee en distintas poblaciones de pacientes, o que no se emplee en absoluto. Actualmente, se están llevando a cabo grandes ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el efecto de los distintos enfoques en cuanto a la prevención de la enfermedad injerto contra huésped.

Tratamiento

Tanto para la forma aguda como para la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped, la base de la terapia es la inmunosupresión (inhibición del sistema inmunitario del organismo y su capacidad para combatir las infecciones y otras enfermedades) con corticoesteroides. También se emplean otros medicamentos que reducen la respuesta inmunitaria del paciente. El tratamiento se puede realizar de forma ambulatoria o con hospitalización. Las decisiones sobre el tratamiento se toman con base en la gravedad de los síntomas del paciente y las inquietudes acerca de las complicaciones.

Tratamiento de la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped. Después del trasplante, los pacientes suelen seguir tomando los mismos medicamentos inmunosupresores (tales como la ciclosporina, el tacrolímús y el metotrexato) que recibieron antes del trasplante. Muchos pacientes que presentan la forma aguda de la enfermedad son tratados con éxito mediante una mayor inmunosupresión empleando corticoesteroides (medicamentos tales como prednisona, metilprednisolona, dexametasona y beclometasona).

Los pacientes que presentan la forma aguda, pero con afectación leve solo de la piel, suelen seguir usando sus medicamentos originales, tales como la ciclosporina o el tacrolímús, más una crema tópica con esteroides incorporada a su plan de tratamiento (tópica significa que se aplica directamente a una parte exterior del cuerpo).

El tratamiento de pacientes con manifestaciones sistémicas (que afectan a todo el organismo) y/o con casos más graves de la forma aguda de la enfermedad suele consistir en la continuación de la prevención inmunosupresora original y la incorporación de un corticoesteroide, tal como la metilprednisolona o la prednisona.

No hay un tratamiento que sea evidentemente mejor para su uso en pacientes con la forma aguda que no responden a los esteroides. En el caso de los pacientes que no responden a la terapia con esteroides, la enfermedad se clasifica como “resistente a esteroides”. Para obtener más información, vea la sección titulada *Opciones para la enfermedad injerto contra huésped resistente a esteroides*, a continuación.

Tratamiento de la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped. En el caso de los pacientes con síntomas leves limitados a un solo órgano o zona, a menudo la enfermedad puede manejarse con observación estrecha o una terapia localizada. Por ejemplo, en los pacientes que presentan la forma crónica con afectación cutánea leve, la enfermedad puede tratarse con ungüentos tópicos de esteroides, y en aquellos con afectación ocular (de los ojos), se la puede tratar con colirios que contienen esteroides.

Los pacientes con síntomas más graves o afectación multiorgánica generalmente necesitan un tratamiento sistémico que se desplace en el torrente sanguíneo y llegue a las células de todo el organismo. La prednisona es la terapia sistémica estándar de primera línea para la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped. Hay tratamientos de segunda línea para los pacientes que no responden al tratamiento con esteroides. Para obtener información sobre las demás opciones, vea la sección titulada *Opciones para la enfermedad injerto contra huésped resistente a esteroides*, a continuación.

Es importante que los pacientes sigan tomando sus medicamentos, incluso si empiezan a sentirse mejor. Dejar de tomar la medicación demasiado pronto puede causar la intensificación o el empeoramiento de la enfermedad injerto contra huésped crónica, lo cual puede ocasionar daños permanentes. Una vez que la enfermedad empieza a estabilizarse y mejorar en los pacientes con la forma crónica, los médicos pueden considerar la posibilidad de disminuir gradualmente las dosis de los medicamentos y, con el tiempo, es posible que suspendan su uso.

Opciones para la enfermedad injerto contra huésped resistente a esteroides. En el caso de los pacientes en los que la enfermedad injerto contra huésped, ya sea de forma aguda o crónica, no mejora con corticoesteroides, los médicos probarán las terapias de segunda línea. Se recomienda que estos pacientes participen en ensayos clínicos, que puedan ofrecerles acceso a medicamentos nuevos o una mejor administración de los medicamentos actuales. Entre los medicamentos de amplio uso se incluyen:

- Ruxolitinib (Jakafi®). Este medicamento está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped en casos de resistencia a esteroides.
- Ibrutinib (Imbruvica®). Este medicamento está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped (cGVHD, en inglés) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica.
- Micofenolato mofetil
- Sirolimús
- Tacrolimús o ciclosporina
- Anticuerpos monoclonales, tales como infliximab (Remicade®), tocilizumab (Actemra®), alemtuzumab (Campath®), basiliximab (Simulect®), daclizumab (Zinbryta®) y denileukin diftitox (Ontak®)
- Globulina antitimocito (ATG, por sus siglas en inglés)
- Pentostatina (Nipent®)

Fotoféresis: es posible que los médicos también recomienden este tratamiento extracorpóreo (administrado al exterior del cuerpo), que emplea luz para tratar la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped. En este procedimiento, se extrae sangre del cuerpo del paciente, la cual se procesa mediante un aparato con el fin de separar los linfocitos de los demás componentes de la sangre. Luego, se vuelve a infundirle al paciente la sangre que no contiene linfocitos. Se exponen los linfocitos extraídos al agente fotosensibilizador denominado 8-metoxipsoraleno, y luego son tratados con luz ultravioleta. El tratamiento de los linfocitos modifica su funcionamiento, y posteriormente los linfocitos modificados vuelven a infundirse al cuerpo del paciente. Una teoría sugiere que los linfocitos modificados mueren al infundirlos al cuerpo, o que las porciones remanentes del sistema inmunitario del paciente los mata. Es posible que esto retrase o detenga la progresión de la enfermedad injerto contra huésped.

En ensayos clínicos actuales se están probando nuevos medicamentos y estrategias para el tratamiento de la forma aguda de la enfermedad. Se recomienda que los pacientes exploren las opciones de tratamiento ofrecidas en ensayos clínicos. Vea la sección titulada *Tratamientos en fase de investigación*, a continuación.

Terapias de apoyo para la enfermedad injerto contra huésped. Además de los medicamentos, es de suma importancia que los pacientes reciban terapias de apoyo adecuadas, es decir, tratamientos administrados para prevenir o atenuar los síntomas de la enfermedad y los efectos secundarios de los tratamientos. Esto depende del tipo de enfermedad injerto contra huésped que tiene el paciente y de los órganos afectados. Entre las terapias de apoyo frecuentemente empleadas se incluyen:

- La nutrición parenteral total (TPN, por sus siglas en inglés), también denominada alimentación intravenosa, para la forma aguda de la enfermedad que se presenta en los intestinos, cuyo objetivo es el de prevenir la desnutrición y evitar que la persona se debilite
- Los antimicrobianos (medicamentos contra bacterias, virus y hongos) para prevenir un mayor riesgo de infección debido a los inmunosupresores empleados para prevenir y tratar la enfermedad injerto contra huésped
- Los fármacos fortalecedores de los huesos para prevenir la pérdida ósea a causa del uso de esteroides

Tomar estos medicamentos según las indicaciones puede ser tan importante como tomar los medicamentos para la enfermedad injerto contra huésped misma, en cuanto a asegurar el funcionamiento y la supervivencia del paciente.

Efectos secundarios de los tratamientos

Muchos medicamentos empleados para el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped son inmunosupresores. Estos medicamentos funcionan al debilitar el sistema inmunitario, de manera que todos ellos pueden aumentar el riesgo del paciente de contraer una infección. Además del riesgo de infección, todos ellos pueden producir otros efectos secundarios.

- Corticoesteroides (prednisona, metilprednisolona, dexametasona, beclometasona, clobetasol): el uso sistémico prolongado de estos medicamentos puede producir aumento de peso, insomnio, pérdida ósea (osteoporosis), hiperglucemia, presión arterial alta, formación de cataratas, inestabilidad emocional y depresión.
- Ciclosporina/tacrolimús: pueden causar problemas renales, aumento del crecimiento del vello corporal y, rara vez, problemas neurológicos, tales como convulsiones, temblores, confusión y ansiedad.
- Metotrexato: puede causar problemas hepáticos, náuseas, vómitos, dolor abdominal, úlceras bucales.
- Sirolimús: puede causar úlceras bucales, anomalías del funcionamiento hepático, niveles muy elevados de grasas en la sangre, toxicidad pulmonar y diarrea; puede afectar los niveles de otros medicamentos en el cuerpo, por lo que puede ser necesario hacer ajustes de las dosis.

Los pacientes deberían hablar con sus médicos sobre cualquier efecto secundario que presenten. Los médicos tratarán de encontrar la menor dosis de medicamento necesaria para controlar la enfermedad injerto contra huésped, con el fin de limitar los efectos secundarios. La mayoría de los efectos secundarios de los medicamentos mejoran o desaparecen una vez completado el tratamiento.

Tratamientos en fase de investigación

Se recomienda que los pacientes busquen ensayos clínicos según sus necesidades de tratamiento, y que averigüen si reúnen los criterios de participación e ingresen a alguno que está en curso. Los ensayos clínicos se realizan para evaluar medicamentos y tratamientos nuevos antes de que la FDA los apruebe como tratamientos estándares.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación médica cuidadosamente controlados y realizados según pautas a fin de que los investigadores determinen los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios adversos de los nuevos tratamientos. Los ensayos clínicos están diseñados para que sean precisos y seguros. La participación de pacientes en ensayos clínicos es importante para el desarrollo de tratamientos nuevos y más eficaces para la enfermedad injerto contra huésped y puede contribuir a que los pacientes tengan más opciones de tratamiento.

Los pacientes interesados en participar en ensayos clínicos deberían hablar con sus médicos para determinar si esta sería una opción adecuada en su caso. Los Especialistas en Información de LLS, disponibles por teléfono al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes sobre cómo consultar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico ofrece una opción adecuada de tratamiento en su caso. Los Especialistas en Información realizarán búsquedas personalizadas de ensayos clínicos para los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos. En casos apropiados, también se ofrece orientación personal sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados.

Se han desarrollado tratamientos eficaces tanto para la forma aguda como la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped, pero la enfermedad no siempre responde a los tratamientos. Actualmente se están probando dos medicamentos en ensayos clínicos, el ruxolitinib (Jakafi®) y el ibrutinib (Imbruvica®). Todos los pacientes deberían considerar la posibilidad de participar en un ensayo clínico. Estos estudios pueden darles el acceso a los pacientes a nuevos fármacos y ayudar a los médicos e investigadores a entender cuál es el tratamiento óptimo para la enfermedad injerto contra huésped.

Cuídese

Hay algunas medidas que los pacientes pueden tomar con el fin de reducir el riesgo de presentar la enfermedad injerto contra huésped. Sin embargo, en algunos casos, esta complicación se presentará a pesar de todos los esfuerzos para prevenirla. Las siguientes son algunas sugerencias para ayudar a limitar la incidencia y las complicaciones de la enfermedad injerto contra huésped:

- Siempre que el médico recete medicamentos con el fin de prevenir la enfermedad injerto contra huésped, es importante que el paciente los tome, incluso si siente que está sano. Si el paciente no puede tomar

medicamentos por alguna razón, o si nota algún síntoma de la enfermedad injerto contra huésped, debe llamar al médico inmediatamente. La detección y el tratamiento precoces pueden ayudar a limitar la gravedad de la enfermedad.

- Es importante que el paciente trate de evitar las infecciones. Los pacientes deben lavarse las manos a menudo y pedir a sus familiares y amigos enfermos que no los visiten hasta que sanen.
- La exposición a los rayos ultravioleta del sol puede aumentar el riesgo de que el paciente presente la enfermedad injerto contra huésped. Es importante que se evite el sol tanto como sea posible. Cuando se encuentre al aire libre, use un sombrero, mangas largas y pantalones. Algunas compañías ofrecen ropas con protección solar que pueden servir para resguardar la piel contra los dañinos rayos ultravioletas solares. Aplique pantalla solar SPF30 o con mayor factor de protección en toda la piel expuesta.
- Mantener la piel humectada ayudará a evitar que se vuelva excesivamente seca y escamosa. Evite las duchas largas, use un jabón suave y una buena loción humectante todos los días. Trate de evitar rascarse. El médico le recetará cremas con esteroides para aliviar la picazón y el ardor y para tratar la enfermedad injerto contra huésped que se manifiesta en la piel.
- Si tiene la forma crónica de la enfermedad con afectación de los ojos, asegúrese de llevar anteojos de sol con protección UV cuando salga afuera para evitar mayor daño en los ojos. También puede ser recomendable que los pacientes acudan a un oftalmólogo que se especializa en el tratamiento de los ojos secos y las enfermedades de la córnea.
- Los pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica que se manifiesta en la boca pueden presentar mucha sequedad bucal, lo cual puede provocar caries. Los pacientes deben mantener una buena higiene bucal (dental). Es importante acudir al dentista para las limpiezas y chequeos dentales de rutina. Es posible que sea necesario aumentar la frecuencia de los chequeos dentales de dos veces, que es lo normal, a cuatro o más veces al año para asegurar una buena profilaxis y mantenimiento bucal.
- Los pacientes con diarrea deben seguir la dieta recetada por el médico y el dietista para evitar que la diarrea empeore. Evite los alimentos condimentados o picantes. También es importante evitar los problemas de piel causados por la diarrea, tales como la irritación alrededor del área rectal. Limpie bien esta zona después de cada episodio de diarrea. Avísele al médico si la zona está enrojecida, agrietada, dolorida o infectada.
- Considere la posibilidad de hacer ejercicios y estiramientos musculares con regularidad. Estas

actividades pueden ayudar a conservar la salud ósea, aumentar la fuerza muscular, disminuir el dolor y la fatiga, y mejorar la movilidad. La fisioterapia para mantener la fortaleza y movilidad de las articulaciones puede prevenir la discapacidad que podría presentarse a causa de padecer la enfermedad injerto contra huésped de forma crónica y de los efectos secundarios de los tratamientos inmunosupresores.

- A menos que los pacientes tengan alergias o contraindicaciones graves, deben recibir las vacunas que les ofrezcan los médicos del equipo de trasplante. Las inmunidades a enfermedades que los pacientes hayan adquirido antes del trasplante de células madre generalmente se pierden después del mismo. La mayoría de los centros de trasplantes empiezan las vacunaciones de 6 a 12 meses después del trasplante, y estas suelen incluir la vacuna antigripal inactivada, la vacuna antineumocócica y las vacunas de la “niñez”, tales como las vacunas contra difteria, tétanos, tos ferina y hepatitis B. En el caso de los pacientes con la forma crónica de la enfermedad injerto contra huésped, o que reciben trasplantes con reducción de células T, por lo general se recomienda que eviten las vacunas que contienen virus vivos, tales como la vacuna contra la varicela, hasta que se resuelva la enfermedad y se haya terminado el uso de medicamentos inmunosupresores.

Agradecimiento

Por su revisión de la versión en inglés de esta hoja informativa, titulada *Graft-Versus-Host Disease*, y sus importantes aportes al material presentado en esta publicación, LLS agradece a:

Aric C. Hall, MD

Profesor adjunto del Departamento de Medicina
División de Hematología/Oncología
Trasplantes de Médula Ósea
Hospital y Clínicas de la Universidad de Wisconsin
(University of Wisconsin)
Madison, WI

Estamos aquí para ayudar

LLS es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a financiar las investigaciones, la educación y los servicios al paciente relacionados con el cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas regionales por todo Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina más cercana a su comunidad, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/chapterfind (en inglés) o comuníquese con:

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573
Comuníquese con un Especialista en Información al
(800) 955-4572

Correo electrónico: infocenter@LLS.org

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita a los pacientes y las familias afectadas por el cáncer de la sangre. Las secciones a continuación resumen varios recursos que están a su disposición. Use esta información para:

- Informarse sobre las enfermedades y los tratamientos, así como los recursos que están disponibles para usted y sus familiares y cuidadores
- Hacer preguntas y obtener la información que necesita de los profesionales médicos encargados de su atención o de la de su ser querido
- Aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades del equipo de profesionales médicos

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS son enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ofrecen información actualizada sobre las enfermedades y las opciones de tratamiento. Algunos Especialistas en Información hablan español y se ofrecen servicios de interpretación a pedido. Para obtener más información:

- Llame al (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Envíe un correo electrónico a infocenter@LLS.org
- Visite www.LLS.org/especialistas

Esta página web incluye un resumen de los servicios que ofrecen los Especialistas en Información y un enlace para iniciar una sesión de conversación (chat) con un miembro de este equipo (en inglés).

También puede acceder a información y recursos en el sitio web de LLS en www.LLS.org/espanol.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede acceder a estas publicaciones por Internet en www.LLS.org/materiales, o llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información. Se le pueden enviar copias impresas por correo sin costo.

Programas educativos por teléfono/Internet. LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/Internet para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información.

Comunidad de LLS. Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y recibir la información y los recursos más recientes relacionados con el cáncer de la sangre. Puede compartir sus experiencias con otros pacientes y cuidadores y obtener apoyo personalizado del personal capacitado de LLS. Para inscribirse, visite www.LLS.org/community (en inglés).

Sesiones de conversación (chats) semanales por Internet. Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/chat (en inglés).

Oficinas regionales de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá. Entre los servicios se incluyen:

- El *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*
Este programa ayuda a los pacientes a conectarse con otros pacientes que tienen las mismas enfermedades. Muchas personas se benefician de la oportunidad única de compartir sus experiencias y conocimientos.
- Grupos de apoyo en persona
Los grupos de apoyo ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de reunirse y compartir experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos.

Para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana a su comunidad, llame a un Especialista en Información al (800) 955-4572, o visite www.LLS.org/chapterfind (en inglés).

Ensayos clínicos. Se están evaluando nuevos tratamientos para los pacientes en ensayos clínicos. LLS ayuda a los pacientes a obtener información sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a los tratamientos ofrecidos en estos estudios de investigación médica. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información de LLS que puede ayudar a realizar búsquedas de ensayos clínicos según el diagnóstico y las necesidades de tratamiento del paciente. En casos apropiados, también se ofrece orientación personal sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados.

Defensa de los derechos del paciente. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/advocacy (en inglés).

Otros recursos

Be the Match®
(800) 627-7692
www.BeTheMatch.org

Be the Match® es un líder mundial en trasplantes de médula ósea. Lo opera el National Marrow Donor Program® [Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea], que

gestiona el registro de donantes de médula ósea más grande y diverso en el mundo. También realiza investigaciones para mejorar los resultados de los trasplantes y ofrece servicios de apoyo y recursos para los pacientes. El sitio web está en inglés, pero se ofrecen información y materiales en español en: <https://bethematch.org/translated-materials/spanish-materials/>.

Blood & Marrow Transplant Information Network (BMT InfoNet)
(888) 597-7674
www.bmtinfonet.org

Esta organización se dedica a ofrecer apoyo emocional e información de alta calidad y de fácil comprensión sobre los trasplantes de médula ósea, de células madre de sangre periférica y de sangre de cordón umbilical a los pacientes, sobrevivientes y sus seres queridos. El sitio web está en inglés, pero cuenta con mucha información y recursos en español en www.bmtinfonet.org/es.

National Bone Marrow Transplant Link (nbmtLINK)
(800) 546-5268
www.nbmtlink.org

La misión de esta organización es ayudar a los pacientes, así como a sus cuidadores, familiares y a los profesionales médicos a superar los numerosos retos que presentan los trasplantes de médula ósea/células madre mediante la provisión de información vital y servicios de apoyo. El sitio web está en inglés, pero se ofrecen varias guías informativas en español (para comprar) en www.nbmtlink.org/bmt-publications-resources.

PearlPoint Cancer Support
(877) 467-1936
www.pearlpoint.org

Esta organización de apoyo para personas con cáncer ofrece consultas gratuitas e individualizadas sobre la nutrición. Un dietista certificado con experiencia en nutrición oncológica puede prestar ayuda a los pacientes con cáncer en cuanto a las estrategias de alimentación sana, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para sobrevivientes de cáncer, así como ofrecer otros recursos sobre la nutrición. El sitio web está en inglés.

Referencias bibliográficas

Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(4):375-396.

Devergie A. Graft versus host disease. En: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al, eds. *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 5ta ed. 2008:219-234.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):945-956.

Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117:3214-3219.

Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606-615.

Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339-348. DOI: 10.1056/NEJMsa1311707.

Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:35.

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401.

Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127(2):260-267. DOI: 10.1182/blood-2015-08-663823.

Im A, Hakim FT, Pavletic SZ. Novel targets in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2017;31(3):543-554.

Personal del NCI. Ibrutinib relieves chronic graft-versus-host disease symptoms. Sitio web del National Cancer Institute. Publicada el 11 de enero de 2017. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/ibrutinib-stem-cell-transplant-gvhd>. Consultada el 14 de abril de 2017.

Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation*. 2014;49(2):168-173.

Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cell Translational Medicine*. 2013;2(1):25-32.