

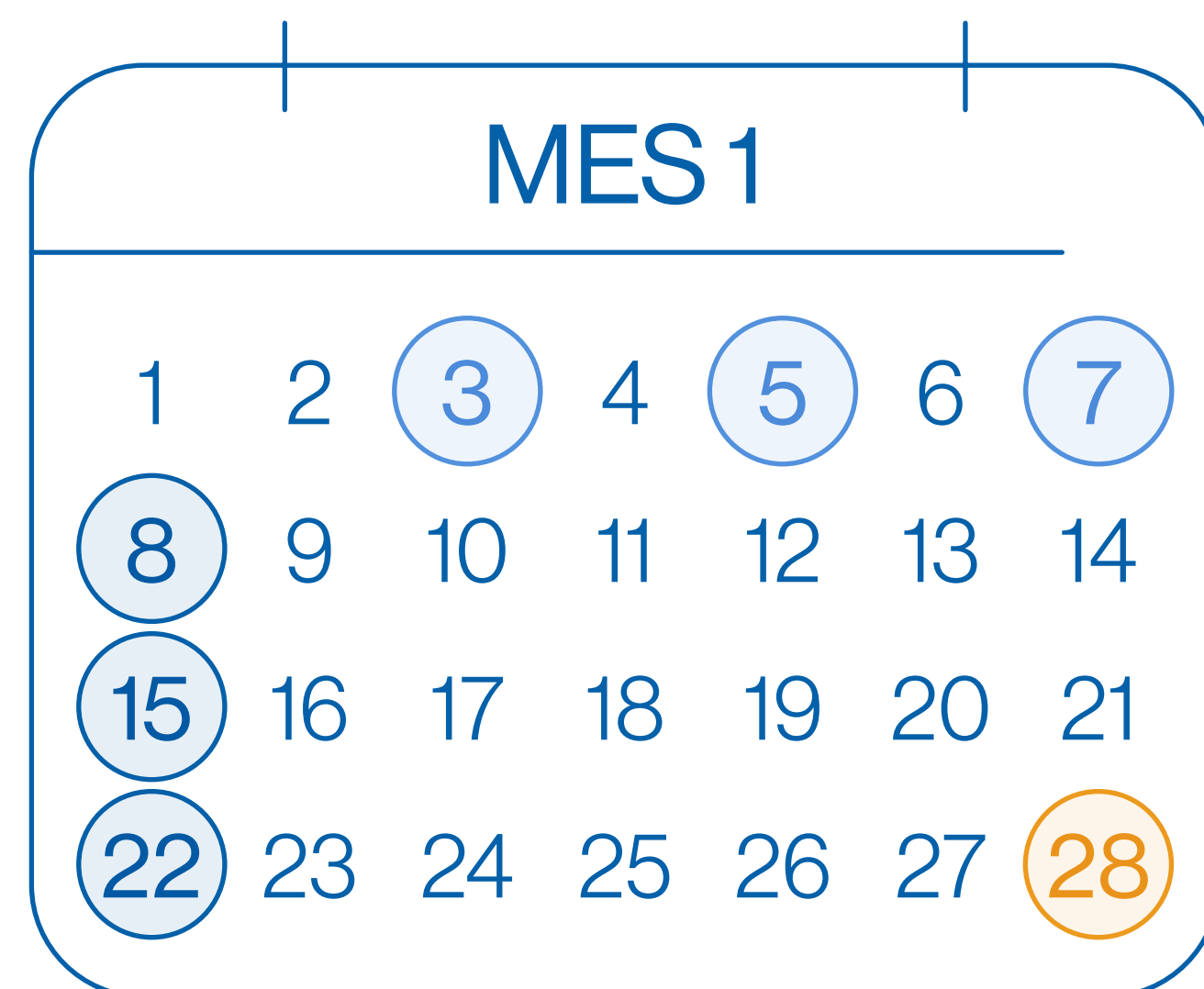


# Recomendaciones de las guías GETH para la práctica clínica de la EICR

**EICR aguda y crónica**

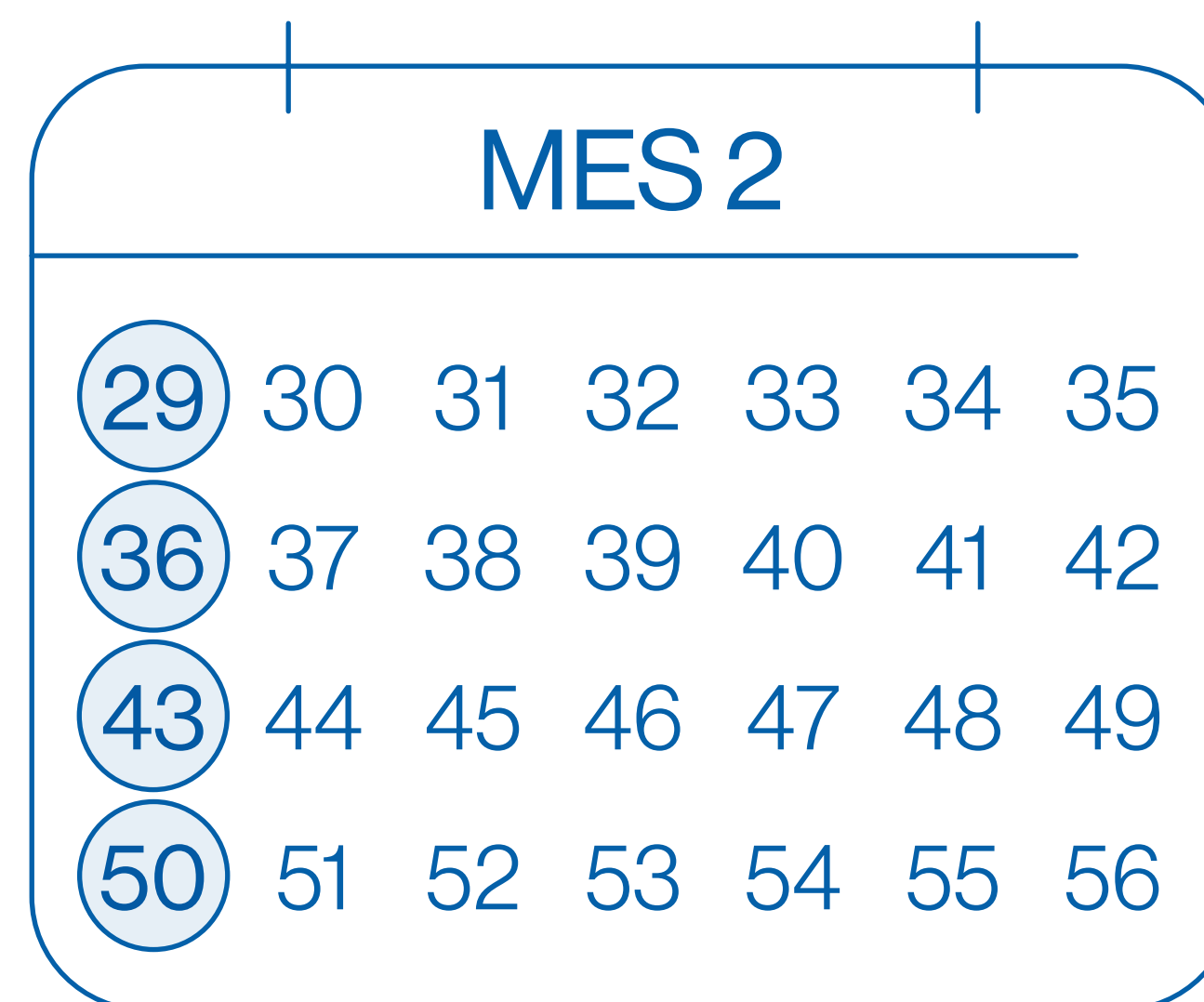
# Periodicidad de visitas y evaluación de la respuesta

Se debe realizar un seguimiento estrecho del paciente con EICRa y se aconseja, en cada reevaluación, realizar la gradación de la EICRa, por órganos y global, según la escala de puntuación MAGIC<sup>1</sup>



## Semana 1

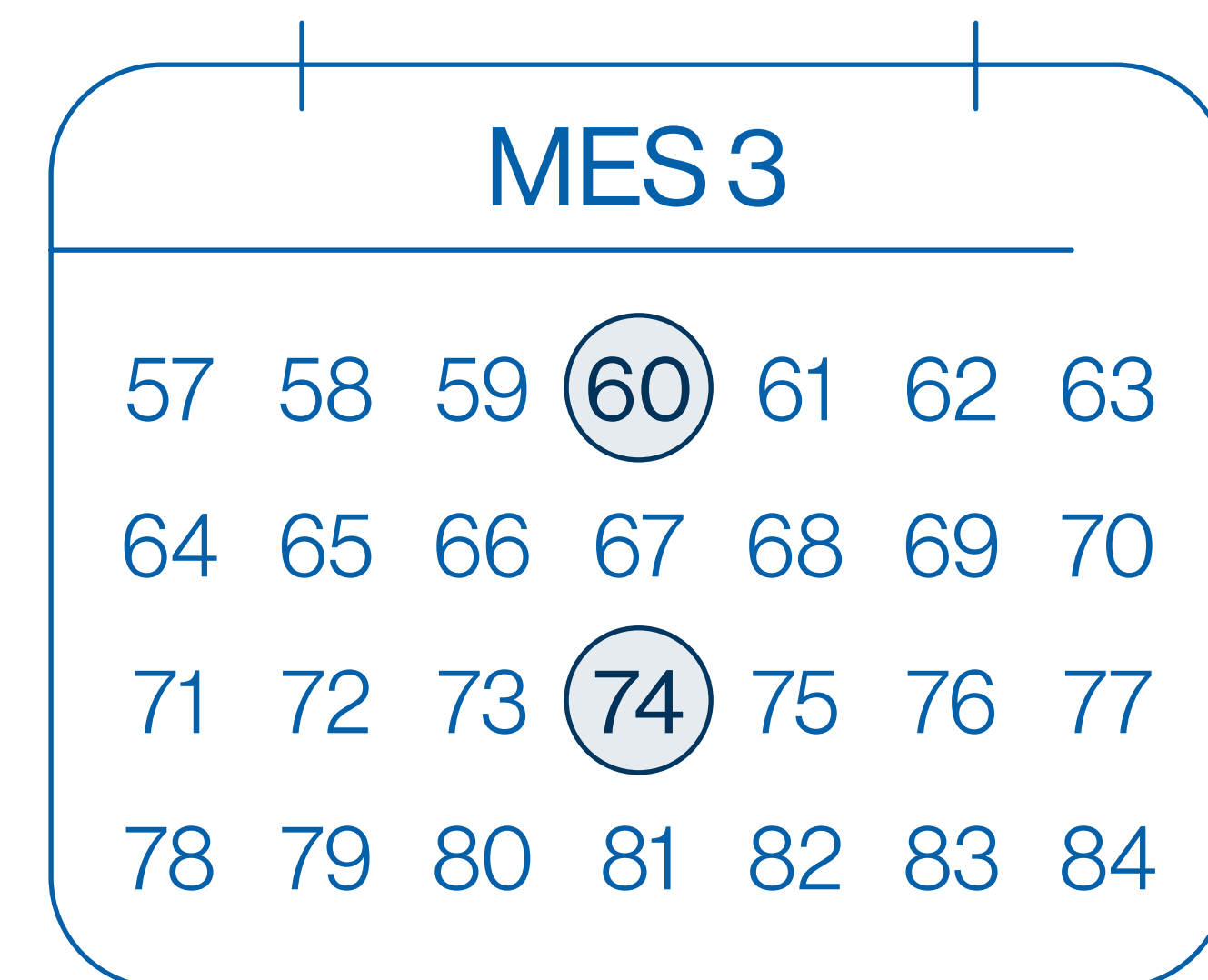
Días +3 +5 +7  
tras inicio de tratamiento<sup>2</sup>



## Semana 2 - 8

Días +7  
Evaluación de la respuesta **semanal**

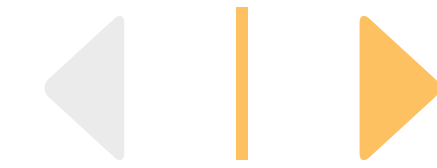
Día 28  
PUNTO CRÍTICO  
La respuesta hasta este día,  
está relacionada con la mortalidad  
por trasplante y la SG<sup>3-8</sup>



## Semana 9

Días +60  
Evaluación **quincenal** hasta  
la suspensión de tratamiento  
con corticoides

# Criterios generales de respuesta<sup>3-10</sup>



**Respuesta completa (RC):** resolución completa de todos los signos y síntomas de EICRa en todos los órganos evaluables. La afectación cutánea puede dejar lesiones residuales en forma de hiperpigmentación que no se consideran lesiones activas, y por lo tanto su presencia no excluye la consideración de respuesta completa.



**Respuesta parcial (RP):** mejoría en 1 grado en la escala MAGIC de EICRa en  $\geq 1$  órganos afectados por signos o síntomas de EICRa, sin progresión en otros órganos.

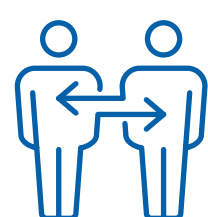


**Muy buena respuesta parcial (MBRP):** pacientes que alcanzan RP y que además cumplen todas las siguientes condiciones:

- » **Piel:** rash eritematoso residual que afecta a  $<25\%$  de la SC, sin presencia de bullas.
- » **Hígado:** concentración de bilirrubina total en suero  $<2$  mg/dL o  $<25\%$  de los valores en el momento del inicio del tratamiento.
- » **Tubo digestivo:** buena tolerancia a ingesta oral, predominantemente heces formes, sin sangrado ni dolor abdominal, y no más que náuseas o vómitos ocasionales.



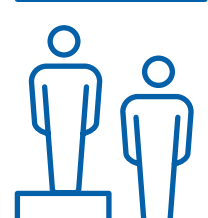
**Respuesta global (RG):** incluye la categoría de RC, RP y MBRP.



**Respuesta mixta (RM):** mejoría de al menos 1 grado en la severidad MAGIC en al menos un órgano, acompañada por progresión en otro órgano o desarrollo de nuevos síntomas o signos de EICRa en un órgano nuevo.



**Enfermedad estable (EE):** ausencia de mejoría en ningún órgano, sin empeoramiento en ningún otro.



**Progresión (EP):** empeoramiento de al menos 1 grado en uno o más órganos sin mejoría en ningún órgano afectado.

# Criterios generales de respuesta<sup>3-10</sup>



Gradación por órganos según sistema MAGIC<sup>1</sup>

Estadio	Piel*	Hígado	GI alto	GI bajo	
		Bilirrubina		Adultos	Niños
0	No	<2 mg/dL	No síntomas Náuseas/vómitos o anorexia intermitentes	<500 ml/día o <3 episodios/día	<10 ml/kg/día o <4 episodios/día
1	Rash maculopapular <25 % SC	2 - 3 mg/dL	Náuseas/vómitos o anorexia persistentes	500 - 900 ml/día o 3 - 4 episodios/día	10 - 19,9 ml/kg/día o 4 - 6 episodios/día
2	Rash maculopapular 25 - 50 % SC	3,1 - 6 mg/dL	-	1000 - 1500 ml/día o 5 - 7 episodios/día	20 - 30 ml/kg/día o 7 - 10 episodios/día
3	Rash maculopapular >50 % SC	6,1 - 15 mg/dL	-	>1500 ml/día o >7 episodios/día	>30 ml/kg/día o >10 episodios/día
4	Eritrodermia generalizada (>50 % SC) más ampollas y descamación en >5 % SC	>15 mg/dL	-	Dolor abdominal grave con/sin íleo, o heces sanguinolentas independientemente de su volumen	

\*Solo el eritema activo.



# Criterios generales de respuesta<sup>3-10</sup>

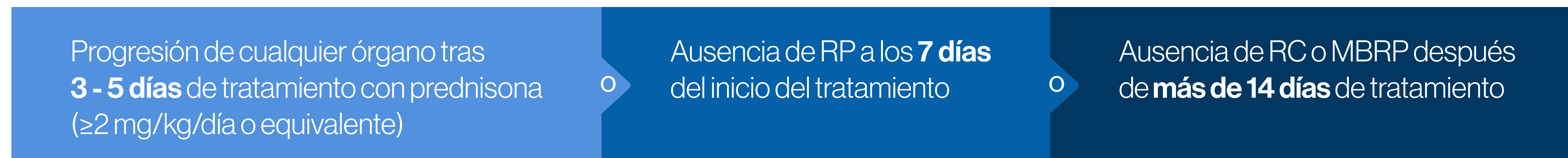


Gradación global de EICRa según sistema MAGIC<sup>1</sup>

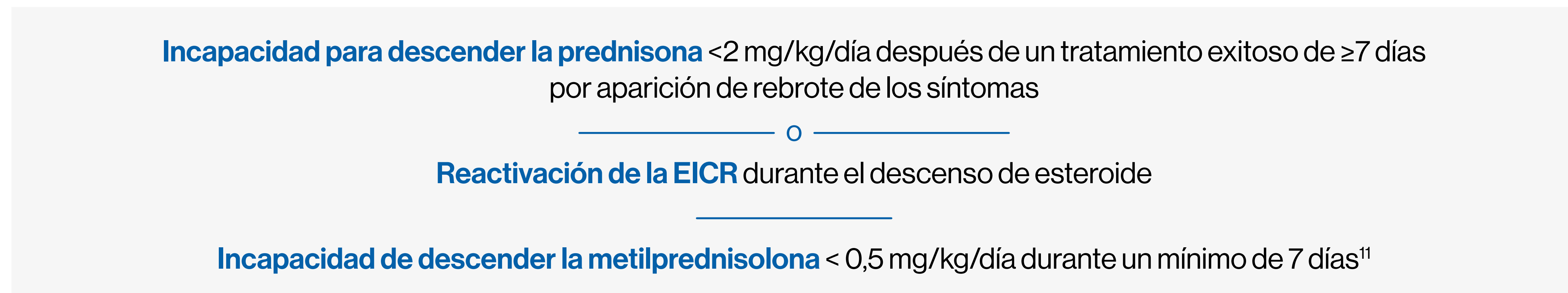
<b>Grado 0</b>	Ningún órgano afecto
<b>Grado 1</b>	Estadio 1 - 2 piel sin afectación hepática ni intestinal
<b>Grado 2</b>	Estadio 3 piel y/o estadio 1 hígado y/o estadio 1 GI alto y/o estadio 1 GI bajo
<b>Grado 3</b>	Estadio 2 - 3 hígado y/o estadio 2 - 3 GI bajo, con estadio 0 - 3 piel y/o estadio 0 - 1 GI alto
<b>Grado 4</b>	Estadio 4 piel, hígado o GI bajo, con estadio 0 - 1 GI alto

# Concepto de corticorefractariedad, corticodependencia y corticointolerancia

## Corticorefractariedad:



## Corticodependencia:

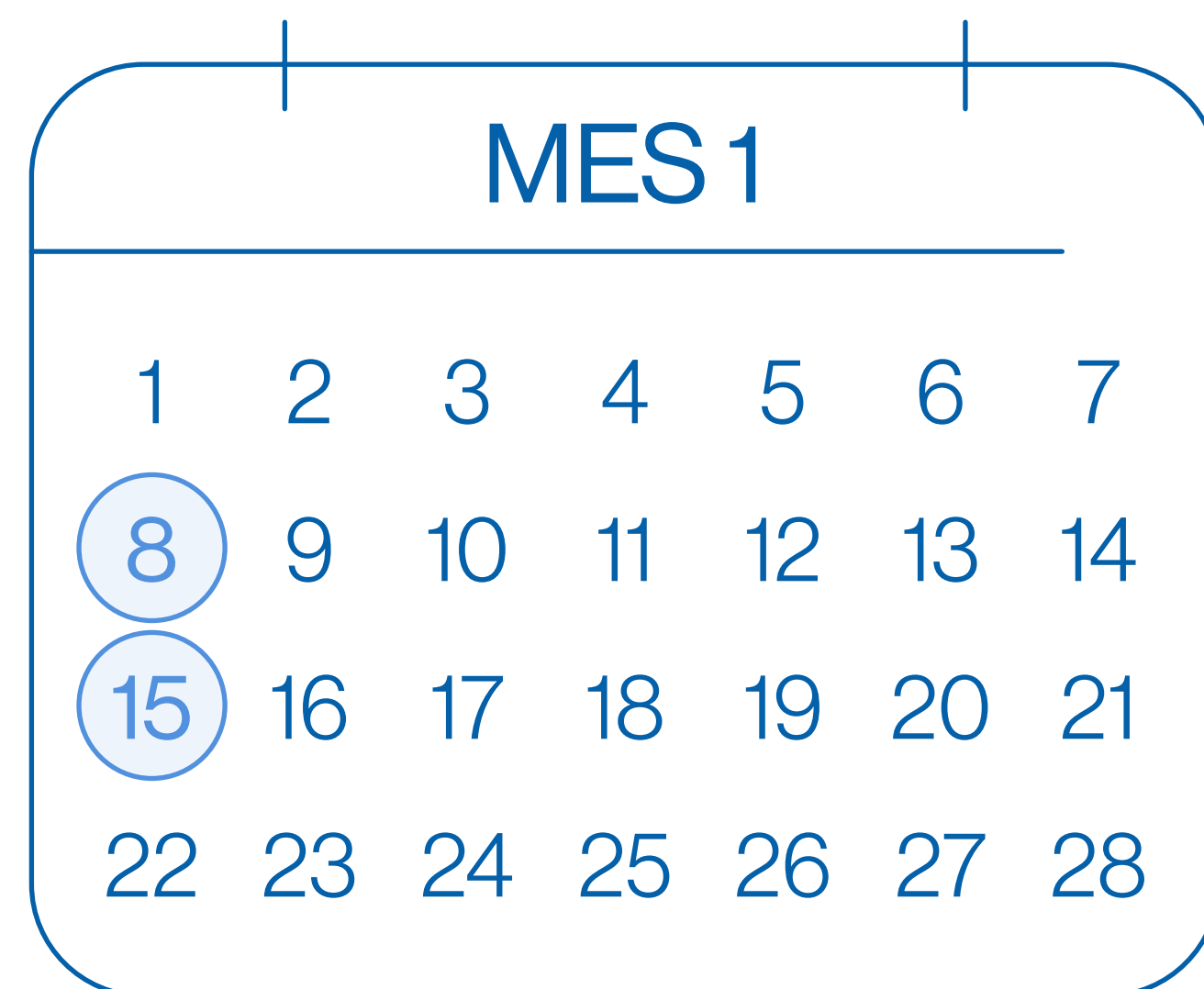


## Corticointolerancia:

- » **Contraindicación para recibir tratamiento con esteroides o criterio médico por comorbilidades** (diabetes mellitus [DM] no controlada, miopatía esteroidea grave, osteoporosis grave, etc.).

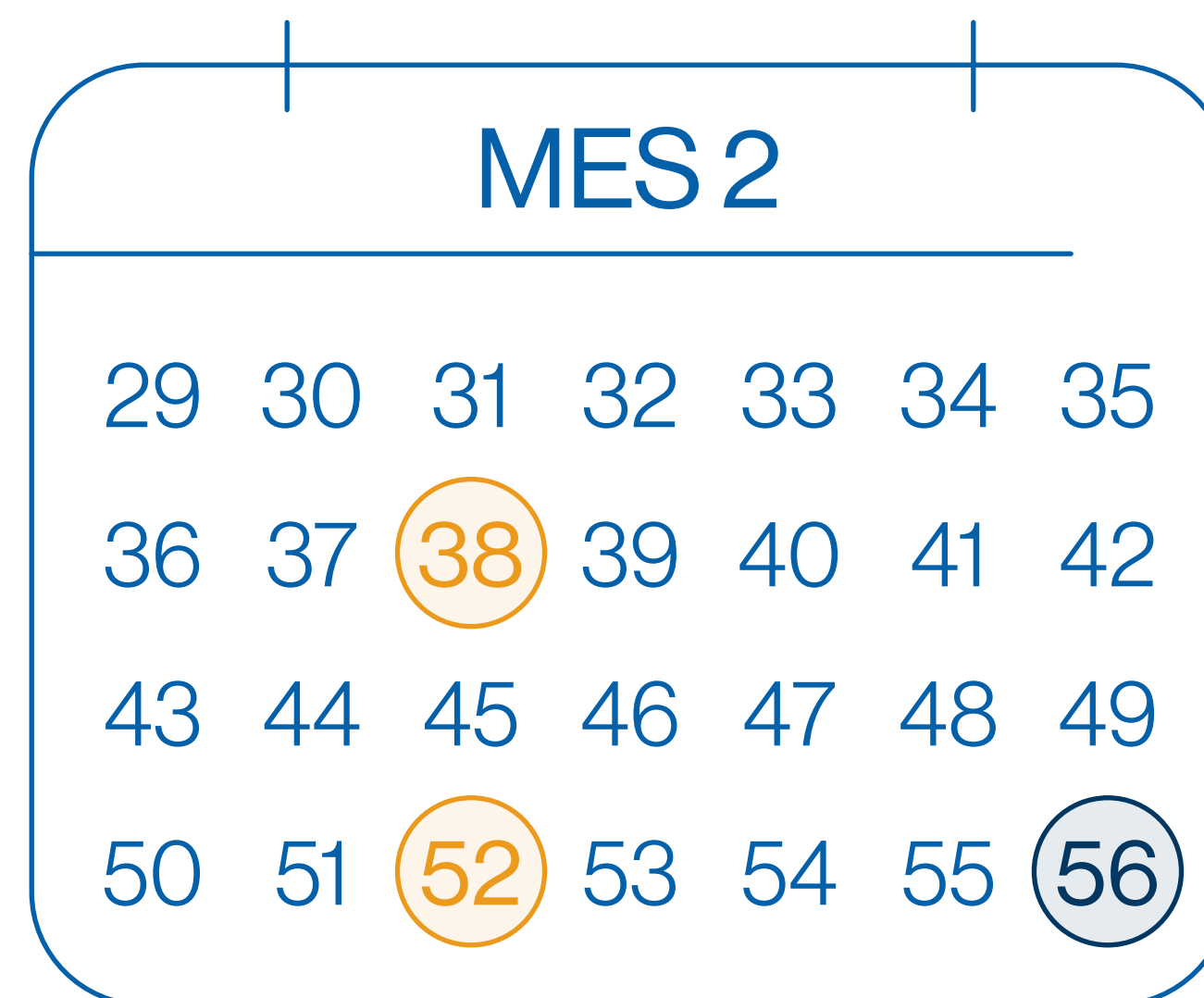
# Periodicidad de visitas y evaluación de la respuesta

La periodicidad de las evaluaciones depende de la gravedad de la enfermedad:



## Semana 2 - 4

Primera evaluación de la respuesta

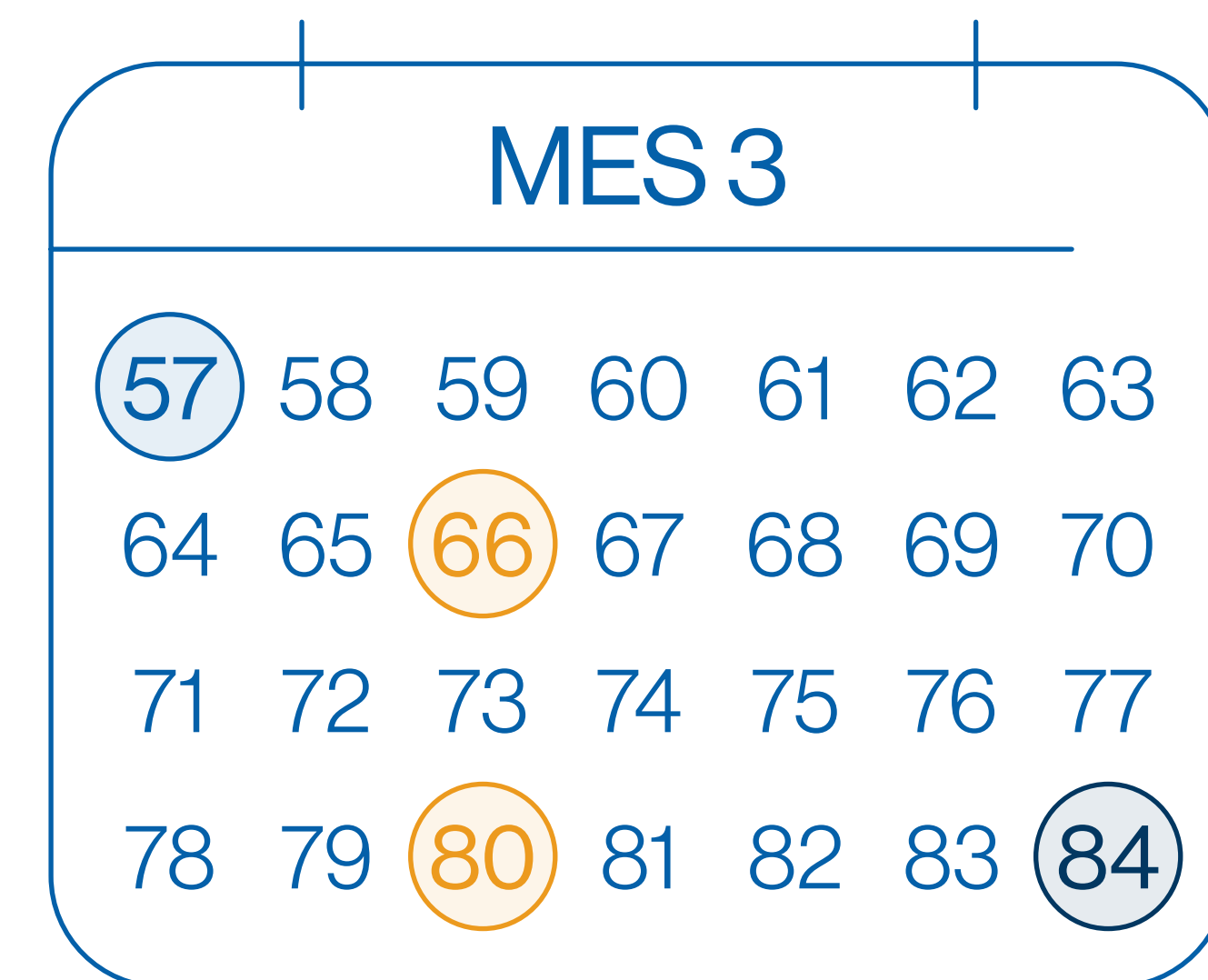


## Pacientes leves

Reevaluación:  
**TRIMESTRAL**

## Pacientes moderados

Reevaluación:  
**MENSUAL**

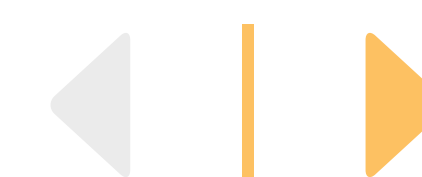


## Pacientes graves

Reevaluación:  
**QUINCENAL**



# Evaluación de respuesta al tratamiento



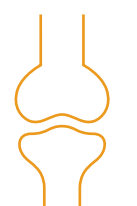








Es preciso evaluar la afectación orgánica con la escala de NIH y evaluar los síntomas con la autoevaluación del médico y del paciente.

Evaluación según **Response Criteria Working Group Report 2014**<sup>12</sup>

**Valoración de 9 órganos / Movilidad articular** con P-ROM

Ver el cuestionario de evaluación clínica de la actividad y la escala de evaluación de respuesta de la EICRc

Órgano	Escala	RC	RP	EP
 Piel <sup>a</sup>	Escala cutánea NIH (0 - 3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto, excepto 0 a 1
 Ojos <sup>a</sup>	Escala ocular NIH (0 - 3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto, excepto 0 a 1
 Articulaciones <sup>a</sup>	Escala articular NIH (0 - 3)	Normal	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto
	Rango de movilidad fotográfica (4 - 25)	25	↑ ≥1 punto	↓ ≥1 punto
 Boca <sup>b</sup>	OMRS modificado (0 - 12)	0	↓ ≥2 puntos	↑ ≥2 puntos
 Esófago <sup>b</sup>	Escala de respuesta en esófago (0 - 3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto, excepto 0 a 1
 GI alto <sup>b</sup>	Escala de respuesta en esófago (0 - 3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto, excepto 0 a 1
 GI bajo <sup>b</sup>	Escala de respuesta en esófago (0 - 3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto, excepto 0 a 1
 Hígado <sup>b</sup>	Bilirrubina total (mg/dL), ALT (U/l)	Normal	↓ 50 %	↑ 2 x LAN
	Fosfatasa alcalina (U/l)	Normal	↓ 50 %	↑ 2 x LAN
 Pulmón <sup>b</sup>	FEV1 (litros, % predicho)	Normal	↑ ≥10 %	↓ ≥10 %
	Escala articular NIH (0 - 3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto

<sup>a</sup>Utilizando la escala de gravedad NIH. <sup>b</sup>Utilizando escala de valoración de respuesta de NIH.





# Evaluación de respuesta al tratamiento ◀ || ▶

Es preciso evaluar la afectación orgánica con la escala de NIH y evaluar los síntomas con la autoevaluación del médico y del paciente.

**Evaluación global** de síntomas por el médico y **autoevaluación global** del paciente

Hay que utilizar una de las 3 escalas **(la misma para médico y paciente)**

	<b>Escala NIH</b> Nada-leve-moderado-grave (0 – 3) <sup>13,18</sup>	<b>Escala ASCPRO</b> Escala de gravedad (0 – 10) <sup>14,19</sup>	<b>Escala EORTQ</b> Escala de cambio de 7 puntos (-3 a +3) <sup>15</sup>
<b>Médico</b>	Evaluación global por el médico:  0 = Nula 1 = Leve 2 = Moderada	En una escala de 0 (síntomas de EICRc nada intensos) a 10 (síntomas de EICRc de la máxima intensidad posible), ¿cómo calificaría la intensidad de los síntomas de EICRc de este paciente?  <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Síntomas de EICRc nada intensos</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Síntomas de EICRc de la máxima intensidad posible</p> </div> </div>	¿Cómo diría que ha evolucionado el paciente en relación con la EICRc a lo largo del tiempo?  +3 = Ha mejorado mucho +2 = Ha mejorado bastante +1 = Ha mejorado un poco 0 = Está más o menos igual -1 = Ha empeorado un poco -2 = Ha empeorado bastante -3 = Ha empeorado mucho
<b>RC</b>	0	0	+3
<b>RP</b>	↓ ≥1	↓ ≥2	↓ ≥2
<b>EP</b>	↑ ≥1	↑ ≥2	↑ ≥2

Paciente →



# Evaluación de respuesta al tratamiento

Es preciso evaluar la afectación orgánica con la escala de NIH y evaluar los síntomas con la autoevaluación del médico y del paciente.

**Evaluación global** de síntomas por el médico y **autoevaluación global** del paciente

Hay que utilizar una de las 3 escalas **(la misma para médico y paciente)**

	<b>Escala NIH</b> Nada-leve-moderado-grave (0 - 3) <sup>13,18</sup>	<b>Escala ASCPRO</b> Escala de gravedad (0 - 10) <sup>14,19</sup>	<b>Escala EORTQ</b> Escala de cambio de 7 puntos (-3 a +3) <sup>15</sup>
<b>Paciente</b>	En general, ¿cómo calificaría usted la EICR que padece?  1 = Leve 2 = Moderada 3 = Grave	En una escala de 0 (síntomas nada intensos) a 10 (síntomas de la máxima intensidad posible), ¿cómo calificaría la intensidad de sus síntomas del EICR?  <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;">               0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10                Síntomas de EICRc nada intensos             </div> <hr style="width: 100%;"/> <div>               Síntomas de EICRc de la máxima intensidad posible             </div> </div>	En general, diría que sus síntomas de EICR en el último mes  + 3 = Han remitido mucho + 2 = Han remitido bastante + 1 = Han remitido un poco 0 = Están más o menos igual -1 = Han empeorado un poco -2 = Han empeorado bastante -3 = Han empeorado mucho
<b>RC</b>	0	0	+3
<b>RP</b>	↓ ≥1	↓ ≥2	↓ ≥2
<b>EP</b>	↑ ≥1	↑ ≥2	↑ ≥2

← Médico



# Evaluación de respuesta al tratamiento ◀ |||| ▶

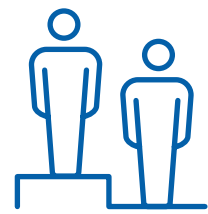
## CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO



**Respuesta completa (RC):** resolución de todas las manifestaciones en **todos los órganos**.



**Respuesta parcial (RP):** mejoría en **al menos un órgano** sin progresión en ningún otro.



**No respuesta o Progresión (EP):** respuesta que no cumple los criterios anteriores e incluye **enfermedad estable, RM** (empeoramiento en al menos 1 órgano, aunque presente mejoría en otros) y **progresión**.



# Criterios de refractariedad, dependencia o intolerancia a corticoides

## EICRc corticorefractaria:

**Progresión de EICRc** tras 1 - 2 semanas de tratamiento con prednisona  $\geq 1$  mg/kg/día.

**EICRc estable tras tratamiento** con prednisona  $\geq 0,5$  mg/kg/día (o 1 mg/kg/48h) durante 2 meses. Este periodo se puede extender a 3 - 6 meses en las formas esclerodermiformes de EICRc.

**Imposibilidad de reducir la dosis** de prednisona  $< 0,5$  mg/kg/día.<sup>16</sup>

**Reactivación de síntomas** o signos de EICRc a una dosis mayor que la señalada. En este caso se aconseja cambio a terapia 2L.

## EICRc corticodependiente:

- » **Imposibilidad de controlar los síntomas de EICRc al reducir la prednisona** a  $< 0,25$  mg/kg/día (o 0,5 mg/kg/48h) en al menos 2 intentos, separados por al menos 8 semanas.<sup>17</sup>

## EICRc corticointolerante:

- » **El paciente presenta toxicidad inaceptable** (infección grave no controlada, necrosis avascular ósea, hipertensión arterial, DM, miopatía, osteoporosis y otros) **secundaria al tratamiento** (corticoides u otros inmunosupresores).



## Referencias

---

1. Harris AC, Young R, Devine S, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):4-10.
2. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, *et al.* Bone Marrow Transplant. 2018;53(11):1401-15.
3. Goldberg JD, Giralt S. Expert Rev Hematol. 2013;6(1):103-7.
4. Saliba RM, Couriel DR, Giralt S, *et al.* Bone Marrow Transplant. 2012;47(1):125-31.
5. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. 2010;115(26):5412-7.
6. Levine JE, Logan B, Wu J, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(12):1693-9.
7. Martin PJ, Bachier CR, Klingemann HG, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(7):777-84.
8. Inamoto Y, Martin PJ, Storer BE, *et al.* Haematologica. 2014;99(2):385-91.
9. Levine JE, Braun TM, Harris AC, *et al.* Lancet Haematol. 2015;2(1):e21-9.
10. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(4):761-7.
11. Krejci M, Mayer J. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(5):705; author reply 6.
12. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):984-99.
13. Lee S, Cook EF, Soiffer R, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(8):444-52.
14. Cleeland CS, Sloan JA, Group AO. J Pain Symptom Manage. 2010;39(6):1077-85.
15. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, *et al.* J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
16. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(1):1-17.
17. Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, *et al.* Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(8):1343-59.
18. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, *et al.* Blood. 2002;100(2):406-14.
19. Preston CC, Colman AM. Acta Psychol (Amst). 2000;104(1):1-15.

## Acrónimos

---

**2L:** segunda línea; **ALT:** alanina aminotransferasa; **ASCPRO:** *Assessing Symptomps of Cancer using Patient-Reported Outcomes*; **DM:** diabetes mellitus; **EE:** enfermedad estable; **EICRa:** enfermedad injerto contra receptor aguda; **EICRc:** enfermedad injerto contra receptor crónica; **EORTQ:** *European Organisation for Research and Treatment of cancer Quality of life questionnaire*; **EP:** enfermedad progresiva; **FEV1:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo; **GI:** gastrointestinal; **LAN:** límite de normalidad; **MAGIC:** *Mount Sinai Acute GVHD International Consortium*; **MBRP:** muy buena respuesta parcial; **NIH:** *National Institute of Health*; **OMRS:** *Oral Mucosa Rating Scale*; **P-ROM:** escala fotográfica de escala de movimiento; **RC:** respuesta completa; **RG:** respuesta global; **RM:** respuesta mixta; **RP:** respuesta parcial; **SC:** superficie corporal; **SG:** supervivencia global.