



ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

# Fotoféresis extracorpórea en enfermedad injerto contra huésped en una población pediátrica



K.Y. Cueto Sarmiento<sup>a</sup>, J.A. Baquero Rey<sup>a</sup>, A. Andrade Miranda<sup>a</sup>, S.A. Bruey<sup>a</sup>,  
M.L. Makiya<sup>b</sup>, L.D. Mazzuocolo<sup>c</sup> y P.A. Enz<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Sección de Fotoféresis, Fototerapia y Linfomas Cutáneos, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Equipo de Trasplante de Médula Ósea Pediátrico, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 21 de octubre de 2020; aceptado el 10 de febrero de 2021

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2021

### PALABRAS CLAVE

Fotoféresis extracorpórea;  
Enfermedad injerto contra huésped;  
Trasplante de médula ósea;  
Población pediátrica

### Resumen

**Antecedentes:** La fotoféresis extracorpórea (FEC) es una terapia inmunomoduladora indicada para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en adultos y niños, no obstante, existen pocos estudios en esta última población.

**Objetivo:** Describir las características demográficas, la respuesta clínica, los efectos adversos y la evolución de los pacientes pediátricos con EICH aguda (EICH-a) y EICH crónica (EICH-c) tratados con FEC.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron todos los pacientes con EICH-a y EICH-c sometidos a tratamiento con FEC entre enero de 2012 y diciembre de 2018 en el Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se utilizó el sistema UVAR-XTS™ en 2 pacientes y el CELLEX™ en el resto, con 2 sesiones por semana y reevaluación al mes en EICH-a, 2 sesiones cada 2 semanas con reevaluación a los 3 meses en EICH-c, y en ambos finalización según respuesta.

**Resultados:** Evaluamos 9 pacientes pediátricos con EICH refractaria, dependiente y/o resistente a corticoides sistémicos tratados con FEC. Siete pacientes fueron respondedores y 2 no respondedores. La piel presentó respuesta completa (RC) en 1/9 y respuesta parcial en 7/9 pacientes, el hígado, el sistema gastrointestinal y las mucosas presentaron RC en 3/5, 1/2 y 4/5 pacientes, respectivamente. Dos pacientes fallecieron durante el periodo estudiado.

**Conclusión:** La FEC es una buena opción terapéutica para los pacientes pediátricos con EICH aguda y crónica.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [paula.enz@hospitalitaliano.org.ar](mailto:paula.enz@hospitalitaliano.org.ar) (P.A. Enz).

**KEYWORDS**

Extracorporeal photopheresis;  
Graft-vs-host disease;  
Bone marrow transplantation;  
Pediatrics

**Extracorporeal Photopheresis in Pediatric Graft-vs-Host Disease****Abstract**

**Background:** Extracorporeal photopheresis (ECP) is an immunomodulatory therapy used to treat graft-vs-host disease (GVHD) in adults and children. Few studies have examined its use in children.

**Objective:** To describe demographic characteristics, clinical response, adverse effects, and outcomes in a series of pediatric patients with acute or chronic GVHD treated with ECP.

**Material and methods:** We included all pediatric patients with acute or chronic GVHD treated with ECP by the Dermatology Department of Hospital Italiano de Buenos Aires between January 2012 and December 2018. We used the UVAR-XTS™ system (2 patients) and the CELLEX system (7 patients). Patients with acute GVHD received 2 sessions a week and were reassessed at 1 month, while those with chronic GVHD received 2 sessions every 2 weeks and were reassessed at 3 months. Treatment duration in both scenarios varied according to response.

**Results:** We evaluated 9 pediatric patients with corticosteroid-refractory, -dependent, and/or -resistant GVHD treated with ECP. Seven responded to treatment and 2 did not. Response was complete in 1 of the 9 patients with skin involvement and partial in 7. Complete response rates for the other sites of involvement were 60% (3/5) for the liver, 50% (1/2) for the gastrointestinal system, and 80% (4/5) for mucous membranes. Two patients died during the study period.

**Conclusion:** ECP is a good treatment option for pediatric patients with acute or chronic GVHD. © 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación grave y frecuente del trasplante alogénico de médula ósea (TAMO), y la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. Los órganos principalmente afectados son la piel, el hígado y el sistema gastrointestinal<sup>1</sup>.

Los tratamientos de primera línea son los corticoides y los inhibidores de la calcineurina. La fotoféresis extracorpórea (FEC) es una terapia inmunomoduladora indicada para la EICH aguda (EICH-a) y la EICH crónica (EICH-c) tanto para adultos como niños, y se considera un tratamiento de segunda línea en la EICH resistente, dependiente o intolerante a corticoides o inmunosupresores sistémicos. La FEC es muy bien tolerada en todos los grupos etarios, aunque la población pediátrica es más vulnerable a los cambios pequeños de volumen que la población adulta. Por ello, en los niños el volumen extracorpóreo, el acceso venoso, el peso (menor a 30 kg) y el uso de anticoagulantes dentro del procedimiento son factores que revisten un desafío importante para el tratamiento<sup>2-6</sup>.

Hay pocos estudios publicados exclusivamente de pacientes en edad pediátrica. El presente trabajo describe nuestra experiencia con FEC en 9 pacientes con EICH en niños y los objetivos del mismo fueron identificar las características clínicas de dichos pacientes con EICH-a y EICH-c que realizaron tratamiento con FEC, determinar la respuesta clínica, efectos adversos y la evolución.

**Materiales y métodos**

Se diseñó un estudio observacional y descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años, con un diagnóstico de EICH-a y EICH-c sometidos a tratamiento con

FEC entre enero de 2012 y diciembre de 2018 en el Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Criterios de inclusión**

- Edad: 18 años o menos
- EICH-a grado II-IV (según Rowlings et al. 1997)<sup>7</sup>
- EICH-c moderada a grave según la clasificación de Jagasia et al. 2014<sup>1</sup>
- Pacientes que hubieran realizado el tratamiento durante al menos un mes en EICH-a y 3 meses en EICH-c
- Diagnóstico confirmado de EICH refractaria, dependiente o intolerante a los corticoides (tabla 1)

La evaluación de la respuesta se realizó según los criterios de Greinix et al. 1998<sup>8</sup> (tabla 2)

**Tabla 1** Definición de respuesta a corticoides<sup>4,12,20</sup>:

EICH-a refractaria: falta de respuesta a prednisona después de una semana de tratamiento a dosis de 2-5 mg/kg/día  
EICH-c refractaria: falta de respuesta clínica a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona por 2 semanas o enfermedad estable con al menos 0,5 mg/kg/día por 4 a 8 semanas  
Dependencia: dificultad de disminuir la prednisona por debajo de 0,5 mg/kg/día  
Intolerancia: presentación de efectos adversos a los corticoides como hiperglucemia, osteopenia, hipertensión arterial, entre otros

EICH: enfermedad injerto contra huésped; EICH-a: EICH aguda; EICH-c: EICH crónica.

**Tabla 2** Valoración de los objetivos de estudio según los criterios de Greinix et al

RC: resolución completa de las manifestaciones orgánicas
RP: mayor del 50% de respuesta en los órganos involucrados
EE: menor del 50% de respuesta en los órganos involucrados
EP: sin respuesta o incapacidad para disminuir los inmunosupresores o aparición de nuevas lesiones en los órganos involucrados
Respondedores: pacientes con RC o RP
No respondedores: pacientes con EE o EP

EE; enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Fuente: Greinix et al.<sup>8</sup>

## Esquema de tratamiento

En EICH-a se realizaron 2 sesiones por semana durante 4 semanas, con una reevaluación al mes y la finalización a los 3 meses o hasta máxima respuesta. En EICH-c, se realizaron 2 sesiones cada 2 semanas con una reevaluación a los 3 meses y la finalización según la respuesta. Se utilizó el sistema Therakos UVAR-XTS™ en 2 pacientes y, debido al cambio de tecnología durante el periodo de estudio, el equipo Therakos CELLEX™ en el resto.

## Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete de *software* STATA versión 14.0. Se describieron las variables continuas con mediana e intervalo intercuartílico según distribución observada. Se describieron las variables categóricas como frecuencia absoluta y proporción.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires (protocolo n.º: 5.309), y el adulto responsable de cada paciente pediátrico firmó el correspondiente consentimiento informado.

## Resultados

Desde enero de 2012 a diciembre de 2018, se incluyeron 9 pacientes pediátricos, 5 de los cuales eran niñas/adolescentes, con una mediana de edad y peso al inicio de la FEC de 15 años (RIC: 12-16 años) y 43 kg, respectivamente (RIC: 39-53,5 kg). En cuanto al acceso vascular, 5 pacientes requirieron catéter venoso central (CVC) y en 4 se utilizó la vía periférica.

La enfermedad de base más frecuente por la que se trasplantaron fue la leucemia linfóide aguda, seguida de la aplasia medular, y el tipo de trasplante más frecuente fue el de donante no emparentado (6/9). Siete pacientes presentaron EICH-c, uno de los cuales fue corticodependiente, y 2 pacientes presentaron EICH-a, uno de ellos dependiente y el otro resistente a corticoides. De los 2 pacientes con EICH-a, ambos presentaron compromiso cutáneo, uno hepático y uno gastrointestinal (GI). De los pacientes con EICH-c, los 7 presentaron compromiso cutáneo, 5 compromiso fascio-muscular (FM), 5 compromiso mucoso (oral y ocular), 4 compromiso hepático y uno compromiso GI (tabla 3).

En cuanto a la respuesta a la FEC, 7 pacientes fueron respondedores (R) y 2 no respondedores (NR), estos 2 con EICH-a. La respuesta cutánea fue parcial (RP) en 7 pacientes, estable (EE) en uno y completa (RC) en uno. De los 5 pacientes con compromiso mucoso (todos con EICH-c), 4 presentaron RC y uno RP. De los 5 pacientes con compromiso FM, 3 tuvieron RC y 2 RP. En cuanto a los 5 pacientes con compromiso hepático (uno EICH-a y 4 EICH-c), 3 presentaron RC, uno RP y uno EP. De los 2 pacientes con compromiso GI (uno EICH-a y uno EICH-c) uno presentó RC y uno EP. La mediana de duración de la FEC fue de 7 meses (RIC: 3-17,5 meses), 24 sesiones (RIC: 19-59 sesiones) y la mediana de procedimientos para obtener respuesta fue de 12 sesiones (RIC: 8-18 sesiones), 7 meses (RIC: 3-17,5 meses) (tabla 4).

Todos los pacientes recibieron algún tratamiento inmunosupresor durante el estudio (tacrolimus, mofetil micofenolato, sirolimus, entre otros), y 4 pacientes, además, se encontraban en tratamiento con corticoides sistémicos. De los 4 pacientes que recibieron corticoides, 2 lograron disminuir la dosis, el 33 y el 90% de la dosis inicial (los 2 corticodependientes) a los 2 y 4 meses de iniciar la FEC, respectivamente. Un paciente pudo suspender el inmunosupresor a los 12 meses de FEC y otro lo suspendió a los 11 meses de haberlo iniciado. Respecto a los efectos adversos durante el estudio, la mayoría se relacionaron con infecciones del CVC (n: 3), y solo 2 pacientes presentaron hipotensión leve corregible con hidratación y maniobras posturales.

De los 9 pacientes, 2 fallecieron durante el periodo de estudio, uno por una infección oportunista no asociada al CVC y uno por la progresión de la enfermedad de base.

## Discusión

El TAMO es un tratamiento cuya frecuencia ha aumentado significativamente en los últimos años ya que ofrece un incremento en la esperanza de vida de los pacientes con enfermedades linfoproliferativas. Esto ha elevado la incidencia de EICH convirtiéndola en un gran desafío diagnóstico y terapéutico donde la FEC juega un rol preponderante<sup>3,9</sup>.

La EICH clínicamente puede presentarse como una forma aguda o crónica, independientemente de los días transcurridos desde el trasplante. La forma aguda (fig. 1), se caracteriza por el compromiso cutáneo que se manifiesta como una erupción eritematosa, maculopapular y con lesiones en las mucosas. Un porcentaje pequeño puede presentar una eritrodermia o la formación de ampollas con la presencia del signo de Nikolsky. Pueden encontrarse también manifestaciones extra cutáneas como una alteración hepática y GI. Su estadificación varía de 1 a 4 en función de la clínica y del porcentaje de superficie corporal afectada. A nivel hepático y GI, se modifica en función del nivel de bilirrubina sérica y la cuantificación de la diarrea, respectivamente<sup>7,10,11</sup>.

Por su parte la EICH-c (fig. 2), es una enfermedad multisistémica y presenta manifestaciones clínicas diversas, similares a las observadas en los síndromes autoinmunes, en donde las lesiones cutáneas pueden ser de tipo liquenoide o esclerodermiforme, puede haber compromiso mucoso, GI, hepático, pulmonar y FM, este último es causante de secuelas físicas discapacitantes. Su gravedad se determina con el

**Tabla 3** Características clínicas de los pacientes bajo tratamiento con FEC

N.º	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Diagnóstico inicial	Tipo de trasplante	EICH-a	EICH-c	Compromiso cutáneo	Compromiso visceral	Respuesta a esteroides
1	15	F	49	LMA	DNE	—	Gr	Sc 2	H, Oc, FM	CD
2	16	M	43	LLA	DNE	—	M	Sc 2	H, Oc, FM	NA
3	10	F	37	AM	DNE	—	Gr	Sc 2	FM	NA
4	4	M	32	LLA	Fr	G II	—	G 3	—	CD
5	16	M	43	AM	DNE	—	M	Sc 2	H, Oral	NA
6	14	F	62	LLA	DNE	—	M	Sc 2	Oral	NA
7	15	F	41	LLA	Fr	—	Gr	Sc 2	H, GI, Oral; FM	NA
8	16	M	58	ICS	DNE	—	M	Sc 2	FM	NA
9	15	F	46	AM	Fr	G III	—	G 2	GI, H	CR

AM: aplasia medular; CD: corticodependiente; CR: corticorresistente; DNE: donante no emparentado; FM: fascio/muscular; Fr: familiar relacionado; G: grado; GI: gastrointestinal; Gr: grave; H: hepático; ICS: insuficiencia combinada severa; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; M: moderado; NA: no aplica; Oc: ocular; Sc: score.

**Tabla 4** Resultados de Fotoféresis extracorpórea en pacientes pediátricos

N.º	Duración tratamiento (meses)	Mediana procedimientos (sesiones)	Tratamiento asociado	EICH-a	EICH-c	Respuesta a la FEC	Respuesta por órgano						Mortalidad
							Piel	FM	Hepático	GI	Oral	Ocular	
1	22	90	FK 506, C, Et	—	Gr	R	RP	RP	RP	—	—	RP	m
2	3	22	FK 506, C	—	M	R	RP	RC	RC	—	—	RC	V
3	8	36	FK 506, Et, MFF	—	Gr	R	RP	RP	—	—	—	—	V-FEC
4	2	11	r, S, MMF, C	G II	—	NR	EE	—	—	—	—	—	V-FEC
5	5	16	FK 506	—	M	R	RP	—	RC	—	RC	—	V-FEC
6	7	23	FK 506, I	—	M	R	RP	—	—	—	RC	—	V
7	13	48	FK 506, I	—	Gr	R	RP	RC	RC	RC	RC	—	V
8	41	70	FK 506	—	M	R	RC	RC	—	—	—	—	V
9	5	10	C, MMF	G III	—	NR	RP	—	EP	EP	—	—	m

C: corticoides; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; Et: etanercept; FK 506: tacrolimus; FM: fascio/muscular; G: grado; GI: gastrointestinal; Gr: grave; I: infliximab; M: moderado; m: muerto; MMF: mofetil micofenolato; NR: no respondedor; R: respondedor; r: rituximab; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; S: sirolimus; V: vivo; V-FEC: vivo en fotoféresis.

grado de afectación de cada órgano comprometido (leve, moderado y grave). El sistema de gradación más utilizado es el de National Institutes of Health (NIH), el cual describe la gravedad según la repercusión funcional de los órganos afectados, y varía de 0 a 3 para cada uno<sup>1,10,11</sup>.

El diagnóstico de la EICH cutánea se basa en el examen clínico y se apoya en el estudio histopatológico. En este último, se observa una infiltración por linfocitos en la dermis superficial, cambios citopáticos en los queratinocitos y la presencia de linfocitos satélite alrededor de estos. Se reconocen cuatro grados en función de la afectación dermoepidérmica (fig. 3)<sup>10,11</sup>.

El tratamiento estándar de primera línea de la EICH son los corticoides (la respuesta a estos es un importante factor de supervivencia) y los inhibidores de la calcineurina, mientras que en la enfermedad refractaria se utilizan otras terapias inmunosupresoras. A pesar de estos tratamientos agresivos, la EICH no logra ser controlada en un porcentaje importante de pacientes. Existe, por lo tanto, una necesidad urgente de desarrollar estrategias más selectivas en el manejo de la EICH como lo sería la FEC<sup>2-5</sup>.

La FEC es una terapia inmunomoduladora, basada en la leucoaféresis, en donde se extraen por un sistema de aféresis las células mononucleares de la sangre periférica del paciente, que son expuestas a los efectos de la luz ultravioleta A en presencia de un fotosensibilizante (8-metoxipsoraleno) que induce la apoptosis de los leucocitos y genera una respuesta inmune<sup>5,12,13</sup>.

La FEC en niños es de gran utilidad, y las principales dificultades para su realización son el tipo de acceso venoso necesario para mantener una buena dinámica de tratamiento, la tolerancia hemodinámica y los trastornos hematológicos subyacentes. Existen 2 métodos para realizar la FEC: 1) el *off-line* que se lleva a cabo en 2 etapas (separación y fotoactivación), en el que el tipo de separador celular más usado en pediatría es el sistema de flujo continuo COBE Spectra, y 2) el método *on-line* en una etapa, el cual tiene dos sistemas de separador celular, uno de flujo discontinuo Therakos UVAR XTS<sup>TM</sup> y uno de flujo continuo CELLEX<sup>TM</sup> Therakos<sup>3,5,12</sup>.

Kapadia et al. 2015<sup>14</sup>, en su estudio demostraron que en la población pediátrica el sistema CELLEX<sup>TM</sup> parece haber

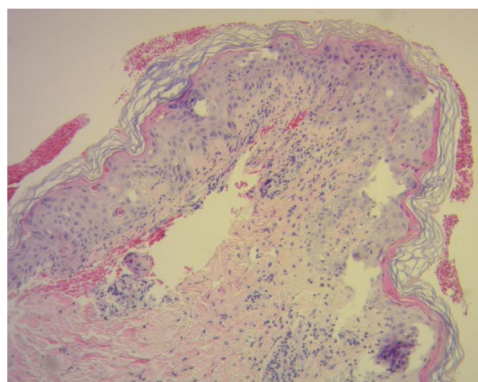


**Figura 1** Clínica de EICH aguda, con pápulas y placas eritematosas, redondeadas, brillantes, localizadas en tronco y brazos.



**Figura 2** Clínica de EICH crónica de tipo esclerodermiforme, y alteraciones de la pigmentación en miembros inferiores.

sido mejor tolerado que el UVAR-XTS™, al acortar el tiempo de tratamiento y reducir las complicaciones hemodinámicas. En nuestro estudio utilizamos el UVAR-XTS™ en 2 pacientes y el CELLEX™ en el resto, debido a la mayor versatilidad de este último dado que puede utilizarse con doble vía en



**Figura 3** Se observan queratinocitos necróticos en la epidermis y satelitosis, vacuolización de la capa basal y despegamiento dermoepidérmico (H&E,  $\times 10$ ).

pacientes de peso menor a 30 kg y con bajo hematocrito. Para ello es indispensable disponer de doble acceso venoso, en nuestra casuística la mitad de los pacientes requirieron catéter venoso central. Cabe señalar que dichos catéteres deben ser no colapsables, de doble vía y con un diámetro preferentemente mayor o igual a 8 F. A su vez hemos detectado que el menor tiempo de tratamiento requerido por este equipo favoreció la tolerancia al mismo en los niños. Respecto al procedimiento también es importante saber que el circuito extracorpóreo debe ser anticoagulado, la selección y dosis del anticoagulante no están estandarizadas. Los fabricantes recomiendan heparina y el protocolo utilizado fue de 250 U/kg diluida en 500 ml de solución salina normal, infundida a una proporción que fue de 8:1 a 16:1 según el recuento de plaquetas del paciente.

El esquema y la duración del tratamiento de la FEC en los pacientes pediátricos con EICH tampoco se encuentran estandarizados. Kanold et al. 2007<sup>4</sup> recomiendan realizar 3 sesiones por semana tanto para EICH-a como para EICH-c hasta lograr la respuesta máxima y luego individualizar y disminuir progresivamente según respuesta. Halle et al. 2002<sup>15</sup> en su serie de EICH-c realizaron 2 sesiones una vez por semana por 2 semanas y luego cada 2 semanas por 3 meses, con reducción gradual en los pacientes que mostraron mejoría o se estabilizaron. Uygun et al.<sup>16</sup> realizaron un régimen igual para EICH-a y EICH-c, 2 sesiones cada semana durante 2 meses, luego cada 2 semanas por 2 meses, y finalmente cada mes durante al menos un año. En nuestra experiencia en EICH-a realizamos 2 sesiones por semana por 4 semanas, con reevaluación al mes y finalización a los 3 meses o hasta máxima respuesta, obteniéndose esta en 2 a 5 meses (10 sesiones). En EICH-c realizamos 2 sesiones cada 2 semanas, con reevaluación a los tres meses y finalización según respuesta, con una duración variable entre 3 y 41 meses (10-90 sesiones). Es importante destacar que la finalización del tratamiento se define en forma interdisciplinaria, por lo general tras haber reducido o suspendido los inmunosupresores, y en forma individual en cada paciente.

Las contraindicaciones en la edad pediátrica son similares a las de los adultos: fiebre, sepsis, inestabilidad hemodinámica y la recomendación es que el paciente tenga al momento del tratamiento un hematocrito  $> 28\%$ , recuento de plaquetas  $> 20.000/mm^3$  y neutrófilos  $> 1.000/mm^3$ <sup>3,17,18</sup>.

**Tabla 5** Experiencia publicada de FEC en la población pediátrica

Autor/ referencia	N.º de pacientes (EICH-a/EICH- c)	Mediana de edad (años y rango)	Tasa de respuesta completa	Técnica utilizada	N.º de sesiones	Supervivencia
Kanold et al. <sup>4</sup> 2007	27 (12/15)	13,5 (4-18)	7/12 (58%) en EICH-a; 4/15 (26%) en EICH-c	COBE spectra y UV-MATIC	24 (10-68)	8/12 (67%) para EICH-a y 10/15 (67%) para EICH-c
Duzovali et al. <sup>9</sup> 2006	7 EICH-c	10 (5-17)	3/6 (piel), 1/5 (hígado)	UVAR XTS (Therakos)	21 (3-31)	3/7 vivos
Halle et al. <sup>15</sup> 2002	8 EICH-c	10 (5-15)	3/8 (piel), 4/6 (hígado), 5/5 (GI)	COBE spectra y UV-MATIC	28,5 (10-66)	6/8 vivos
Uygun et al. <sup>16</sup> 2015	12 (6/2 y 4 superposición)	12 (2-17)	7/10 (70%) en EICH-a; 4/6 (66%) en EICH-c	Therakos CELLEX	16 (4-36)	8/12 vivos
Perotti et al. <sup>19</sup> 2010	73 (50/23)	9,9 (EICH-a) 11,8 (EICH-c)	16/50 (32%) en EICH-a; 5/23 (22%) en EICH-c	COBE spectra y UV-MATIC	18 (12-24) en EICH-a y 34 (16-43) en EICH-c	23% para EICH-a y 19% para EICH-c
Messina et al. <sup>20</sup> 2003	77 (33/44)	8,6 (0,3-20,5)	18/33 (54%) en EICH-a; 15/44 (34%) en EICH-c	UVAR XTS (Therakos) o COBE spectra	8 ciclos (2-20) en EICH-a, en EICH-c NR	69% para EICH-a y 77% para EICH-c

No existen ensayos clínicos de FEC en pediatría, los estudios son en su mayoría reporte de casos (tabla 5).

En los estudios reportados en la literatura, la mayoría de los pacientes presentaron RC en piel a diferencia de lo observado en nuestro estudio, donde todos los pacientes salvo uno desarrollaron RP. Esto podría deberse a las diferencias en los protocolos de evaluación de respuesta. En el presente protocolo la RC en piel solo fue consignada si todos los signos cutáneos mejoraban 100% y, de ellos, la hiperpigmentación fue la que mejoró en primer lugar, seguida de la esclerosis y la induración. Estos cambios favorables contribuyeron a una notable recuperación de la movilidad de los pacientes. La respuesta en otros órganos fue similar a la documentada por otras publicaciones.

Dentro de los estudios más recientes, Uygun et al.<sup>16</sup> en 2015 evaluaron a 12 pacientes en tratamiento con FEC. Este grupo de pacientes presentaba un número de casos similar al nuestro, podemos destacar que las respuestas cutáneas son comparables entre ambos, aunque en nuestra experiencia obtuvimos mejor respuesta a nivel hepático. Existen también otros reportes de series con pocos casos como los de Duzovali et al. 2007<sup>9</sup> con 7 pacientes y Halle et al. 2002<sup>15</sup> con 8, aunque sin pacientes con EICH-a. Al compararlos con nuestro trabajo, la respuesta global en piel e hígado que obtuvimos fue superior.

En general la FEC fue bien tolerada, con pocos efectos adversos. La literatura ha reportado fiebre, dolor abdominal, episodios de hipotensión transitoria e infecciones relacionadas al catéter<sup>3,5,13,15,17</sup>. Estos dos últimos fueron los únicos observados en nuestra experiencia.

En conclusión, la FEC es un tratamiento muy bien tolerado y seguro para la EICH en pacientes con edad pediátrica, con una importante tasa de respuesta clínica, principalmente en la piel y las mucosas, y que permite disminuir la

dosis de corticoides y de otros tratamientos inmunosupresores coadyuvantes.

A partir de estas observaciones y conociendo los múltiples efectos adversos de los fármacos utilizados para esta patología, se podría inferir que en los pacientes pediátricos con EICH, la FEC sería de utilidad para disminuir la morbimortalidad y mejorar su calidad de vida.

Este es el primer estudio descriptivo de EICH-a y EICH-c tratados con FEC en una población pediátrica latinoamericana, por lo que consideramos que serían necesarios más estudios en esta línea de investigación, principalmente evaluando el impacto de este tratamiento sobre la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:389-401.e1, <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>.
- 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;158:30-61, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x>.
- Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzone 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. Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SidEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Transfusion*. 2012;1–13, <https://doi.org/10.1111/trf.12059>.
4. Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, et al. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion*. 2007;47:2276–89, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01469.x>.
  5. Rutella S, Valentini CG, Ceccarelli S, Brescia LP, Milano GP, Locatelli F. Extracorporeal photopheresis for paediatric patients experiencing graft-versus-host disease (GVHD). *Transfus Apher Sci*. 2014;50:340–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2014.04.004>.
  6. Alfred A, Taylor P, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol*. 2017;177:287–310, <https://doi.org/10.1111/bjh.14537>.
  7. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: Retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97:855, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x>.
  8. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhardt B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1998;92:3098–104, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V92.9.3098>.
  9. Duzovali O, Wah Chan K. Intensive Extracorporeal Photochemotherapy in Pediatric Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:2018–221, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20870>.
  10. Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira M, Sanz-Caballer J, Botella-Estrada J. Aproximación a la enfermedad injerto contra huésped cutánea. *Actas Dermosifiliogr*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.10.003>.
  11. Villafañe MJ, Moreno LH. Enfermedad injerto contra huésped. *Dermatol Perú*. 2012;22:161–70.
  12. Knobler R, Berlin G, Calzavara P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1–37, <https://doi.org/10.1111/jdv.12311>.
  13. Pérez-Carmona L, Harto-Castaño A, Díez-Recio E, Jaén-Olasolo P. Fotoféresis extracorpórea en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:459–71, [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(09\)71592-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(09)71592-3).
  14. Kapadia E, Wong E, Perez-Albuern E, Jacobsohn D. Extracorporeal Photopheresis Performed on the CELLEX Compared With the UVAR-XTS Instrument Is More Efficient and Better Tolerated in Children With Steroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1485–8, <https://doi.org/10.1002/pbc.25487>.
  15. Halle P, Paillard C, D'incan M, Bordignon P, Piguet C, De Lumley L, et al. Successful Extracorporeal Photochemotherapy for Chronic Graft-Versus-Host Disease in pediatric Patients. *J Haematol*. 2002;501–12, <http://dx.doi.org/10.1089/15258160260090960>.
  16. Uygun V, Daloglu H, Karasu G, Hazar V, Yesilipek A. Safety and Outcomes of Extracorporeal Photopheresis With the Therakos Cellex System for Graft-Versus-Host Disease in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37, <http://dx.doi.org/10.1097/mpb.0000000000000282>.
  17. DeSimone R, Schwartz J, Schneiderman J. Extracorporeal photopheresis in pediatric patients: Practical and technical considerations. *J Clin Apher*. 2017;1–10, <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21534>.
  18. Sniecinski I, Seghatchian J. Factual reflections and recommendations on extracorporeal photopheresis in pediatrics. *Transfus Apher Sci*. 2017;56:118–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2017.03.013>.
  19. Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, et al. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: A longitudinal study on factors influencing the response and survival patients. *Transfusion*. 2010;50:1359–69, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02577.x>.
  20. Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zaccchello G, Cesaro S, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2003;122:118–27, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04401.x>.