

## **Enfermedad de Injerto contra Huésped del Tracto Gastrointestinal y el Hígado**

Domingo 1 de mayo de 2022

**Presentador:** Paul Shaughnessy MD, Programa de Terapia Celular y Trasplante Sarah Cannon en el Hospital Metodista, San Antonio, Texas.

La presentación dura 32 minutos con 23 minutos de preguntas y respuestas.

**Resumen:** La mitad de los pacientes que se someten a un trasplante de células madre con células de un donante (un trasplante alogénico) desarrollan la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH). En hasta un tercio de esos pacientes, la EICH afecta la boca, el esófago, el estómago y/o el tracto gastrointestinal (GI). La EICH también puede afectar el hígado y/o el páncreas. Esta presentación describe los síntomas y las opciones de tratamiento para la EICH hepática y GI.

### **Puntos Destacados:**

- Hasta un tercio de los pacientes con EICH crónica tienen síntomas en el esófago, el estómago y/o el tracto gastrointestinal inferior. Los síntomas incluyen malestar estomacal, diarrea, dificultad para tragar, malabsorción y pérdida de peso.
- La EICH puede dañar el tracto GI y permitir que las bacterias dañinas superen en número a las bacterias beneficiosas, lo que puede generar más EICH y peores resultados.
- Jakafi® y Rezurock® han sido aprobados recientemente por la FDA para tratar la EICH que no responde a los esteroides. La fotoféresis extracorpórea (FEC) también ayuda a algunos pacientes con EICH en GI.

## **Puntos Clave:**

(08:36): El uso de antibióticos de muy amplio espectro después del trasplante puede destruir las bacterias buenas en nuestros intestinos y provocar más EICH.

(11:46): La EICH puede dañar las glándulas salivales en la boca, causando sequedad en la boca, llagas en la boca y un mayor riesgo de caries o enfermedad periodontal.

(13:32): Los sustitutos de la saliva pueden ayudar a las personas que tienen la boca seca. Si las personas tienen dolor o no pueden comer, los enjuagues con Decadron® y tacrolimus pueden ayudar.

(17:15): La EICH puede afectar el páncreas, el órgano que produce enzimas para ayudar a digerir los alimentos, causando grasa y alimentos no digeridos en las heces.

(20:39): La EICH puede causar estenosis en el esófago que puede dificultar la deglución. Un procedimiento llamado dilatación esofágica puede ayudar.

(22:21) La ictericia y un aumento de la bilirrubina pueden ser un signo de EICH en el hígado, lo que puede interferir con la digestión de los alimentos.

(25:29): La EICH leve o moderada se puede tratar con agentes localizados o tópicos. La EICH grave generalmente se trata con corticosteroides sistémicos o inhibidores de la calcineurina.

(26:24): Jakafi® y Rezurock® han sido aprobados recientemente por la FDA para tratar la EICH que no responde a los esteroides.

(28:14): La fotoféresis extracorpórea, que está aprobada por la FDA para pacientes con linfoma cutáneo de células T, también puede ayudar a los pacientes con EICH gastrointestinal o hepática.

(30:30): Es posible que se necesiten varios especialistas, incluidos dentistas, gastroenterólogos, nutricionistas y fisioterapeutas, para tratar eficazmente la EICH.

### **Transcripción de la Presentación:**

(00:00): [Mary-Clare Bietila] **Introducción.** Hola, mi nombre es Mary-Clare Bietila y les doy la bienvenida al taller Enfermedad crónica de injerto contra huésped del tracto gastrointestinal. Es un placer presentar al orador de hoy, el Dr. Paul Shaughnessy. El Dr. Shaughnessy es el director médico del Programa de Terapia Celular y Trasplante Sarah Cannon en el Hospital Metodista, San Antonio, donde sigue de cerca a los pacientes trasplantados y los ayuda a manejar situaciones médicas desafiantes. Su investigación se centra en la movilización de células madre y en la mejora del tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. Únase a mí para darle la bienvenida al Dr. Shaughnessy.

(00:44): [Dr. Paul Shaughnessy] **Descripción General de la Charla.** Genial, pues muchas gracias. Realmente es un placer estar aquí y hablar con los pacientes sobre el injerto contra el huésped. Nos centraremos en la enfermedad de injerto contra huésped del estómago, los intestinos y el hígado. Soy el Director Médico del Programa de Terapia Celular de Trasplante Sarah Cannon en el Hospital Metodista en San Antonio, Texas. He estado aquí por más de 20 años, tratando pacientes trasplantados.

(01:12): La agenda de hoy es que vamos a hablar un poco sobre la fisiopatología y la incidencia de la EICH, y específicamente de la EICH del tracto GI y el hígado, así como ideas de prevención y terapias para ambas entidades.

(01:30): **El uso de células madre de la sangre periférica (torrente sanguíneo) para el trasplante, así como la intensidad del régimen de acondicionamiento, afectan el riesgo de desarrollar EICH.** Entonces, un poco sobre la descripción general de la enfermedad crónica de injerto contra huésped. Y sé que el Dr. Alousi hizo una

presentación maravillosa y una descripción general ayer, pero solo para explicar mejor que cuando hacemos un alotrasplante de células madre, las células madre de la médula ósea pueden provenir de la sangre periférica o de la médula ósea. Y, por supuesto, eso puede afectar la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped porque hay muchos más linfocitos o células inmunitarias en la sangre periférica. Nuestro régimen de acondicionamiento, y cuán intenso es, puede causar daño a los tejidos y afectar la enfermedad de injerto contra huésped.

(02:06): Y entonces, **¿por qué algunas personas contraen la enfermedad de injerto contra huésped y otras no, incluso con el mismo tipo de donante o trasplante?** Y, sinceramente, hay cosas que no entendemos sobre la reconstitución inmunitaria, pero puede ser muy complicado ya que las células inmunitarias se reeducan a través del timo y desarrollamos reactividad a los virus y ampliamos el repertorio de nuestro sistema inmunitario. Y podemos tener una reconstitución inmunológica normal y sin injerto contra huésped. Idealmente, no obtenemos injerto contra huésped, pero mantenemos ese efecto inmunológico de injerto contra leucemia para prevenir recaídas del trasplante. Y, por supuesto, a veces podemos tener células inmunitarias alorreactivas que se desarrollan donde las células inmunitarias ven los tejidos normales como diferentes, y tendríamos una desregulación inmunitaria y una enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica.

(02:58): **Hay dos tipos de EICH: aguda y crónica. Pueden ocurrir en cualquier momento después del trasplante.** Esta diapositiva solo muestra que hay una superposición de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, las cosas no cambian solo en el día 100. Generalmente vemos EICH aguda antes del día 100, pero ciertamente puede ocurrir después de eso. Y la enfermedad crónica de injerto contra huésped puede desarrollarse antes del día 100 y puede tener un curso mucho más largo. Puede desarrollarse después de seis meses, e incluso después de un año, he visto desarrollar EICH crónica. Mucho de eso tiene que depender de cuándo reduzcamos la supresión inmunológica. Y cuando ese injerto entra por completo y puede volverse alorreactivo.

(03:42) No repasaré todo en esta diapositiva. Creo que el Dr. Alousi hizo una excelente descripción general de todas las diferentes manifestaciones de la EICH crónica. Pero esto es solo para mostrar que es una enfermedad muy variable que puede afectar muchos sistemas de órganos diferentes, algunos que ni siquiera se mencionan en esta diapositiva, con muchas presentaciones diferentes.

(04:01): **Mayor edad, donante femenina a paciente masculino y donantes que son trasplantes, y el uso de un donante no compatible aumenta el riesgo de desarrollar EICH.** Y hoy, como se mencionó, nos centraremos en el tracto GI y el hígado. Ahora, primero hablaré un poco sobre los factores de riesgo, porque la mejor manera de prevenir la EICH crónica es prevenir cualquier enfermedad de injerto contra huésped. Pero sabemos que podemos ver cuando tenemos un paciente de mayor edad, y eso es a medida que vivimos nuestras vidas y nos exponemos más a la estimulación inmunológica de antígenos en nuestra vida, nuestro sistema inmunológico puede reaccionar a ese nuevo injerto de médula ósea.

(04:34): Cuando tenemos una donante femenina para un paciente masculino, puede haber algo de alorreactividad y enfermedad de injerto contra huésped, especialmente cuando las donantes femeninas han tenido hijos anteriormente y tienen esas exposiciones adicionales de anticuerpos de los embarazos que tuvieron, que en realidad puede conducir a un aumento de la enfermedad de injerto contra huésped en los pacientes.

(04:54): Tener [un] [donante] no compatible: obviamente, cuanto más compatible es un trasplante, menos enfermedad de injerto contra huésped vemos. Pero incluso un trasplante completamente compatible, si no es un gemelo idéntico, todavía hay muchas diferencias menores del sistema inmunitario que pueden conducir a la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica.

(05:12): **El uso de células de sangre periférica para trasplante, en lugar de médula ósea, aumenta el riesgo de desarrollar EICH.** Ya mencioné que las células madre de sangre periférica definitivamente tienen una mayor incidencia de enfermedad de

injerto contra huésped aguda y crónica en comparación con las células madre de la médula ósea. Y la razón es que cuando obtenemos células madre de la sangre periférica, son muy buenas células madre. Funcionan igual de bien y el injerto puede ser muy rápido y completo. Pero hay más células inmunitarias cuando colocamos ese injerto, y eso puede conducir a una enfermedad de injerto contra huésped más aguda y crónica.

(05:42): La reactivación del CMV y la dosis de células madre pueden ser importantes. Y creo que la dosis de células madre puede ser un sustituto de más células inmunitarias.

(05:52) **Los donantes más jóvenes y los donantes de sangre del cordón umbilical se asocian con tasas más bajas de EICH.** Las cosas [que] disminuyen la relación injerto contra huésped incluyen a los donantes más jóvenes. Cuando buscamos donantes no emparentados o miembros de la familia, nos gustan los adultos jóvenes que no han estado expuestos a muchos antígenos anteriores ni han tenido embarazos.

(06:08): Se ha descrito que la sangre del cordón umbilical tiene una EICH menos crónica. Eso puede deberse a que esas células madre muy inmaduras pueden cruzar mejor esas diferencias inmunitarias.

(06:19): **La ciclofosfamida posterior al trasplante puede reducir la incidencia de EICH.** Usar cosas en el régimen preparatorio como ATG y Campath® y lo que no se menciona aquí es la ciclofosfamida. Y creo que la ciclofosfamida realmente ha revolucionado el cruce de las barreras inmunitarias y la disminución de la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica.

(06:37): **La EICH afecta muchos órganos, con mayor frecuencia la piel, la boca y los ojos.** Esta diapositiva solo muestra los diferentes tipos de trasplante (no relacionado, haploidéntico, cordón umbilical) y la incidencia general [de EICH] en los diferentes sistemas de órganos. Es por eso que muestro esto, solo para mostrar que vemos más EICH en la piel, la boca y los ojos, el tracto GI todavía está por encima

del 50% y el hígado un poco menos, y puede afectar muchos sistemas de órganos diferentes.

(07:04): **Optimizar la compatibilidad de donantes es la mejor manera de prevenir la EICH aguda y crónica.** ¿Qué pasa con las terapias para tratar de prevenir? Como mencioné, probablemente lo más importante para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped, tanto aguda como crónica, es optimizar esa coincidencia. Y, por supuesto, cuando emparejamos personas, eso significa que estamos emparejando los principales genes del sistema inmunitario. Y es por eso que analizamos estas 10 o 12 áreas que hacen que sea aceptable hacer el trasplante. Pero siempre hay muchos desajustes menores del sistema inmunitario, ya que no son gemelos idénticos, que pueden conducir a la enfermedad de injerto contra huésped.

(07:41): **El uso de ciclofosfamida después del trasplante puede reducir el riesgo de desarrollar EICH.** Ha sido muy común la buena prevención de la enfermedad de injerto contra huésped a medida que se realiza el trasplante alogénico, utilizando Prograf® o ciclosporina y metotrexato. El uso de ciclofosfamida después del trasplante, y creo que para las personas que están pasando por sus trasplantes ahora, pueden ver esto cada vez más. Este tipo de revolución al hacer trasplantes haploidénticos, pero [ahora estamos] trasladando esto a trasplantes de hermanos no relacionados o incluso relacionados. Lo único de la ciclofosfamida [es que] es muy buena en la supresión inmunológica después del trasplante, pero no daña las células madre de la médula ósea y no impide que se injerten. Y esto realmente nos ha ayudado a tener un mejor injerto y menos enfermedad de injerto contra huésped, especialmente menos enfermedad crónica de injerto contra huésped.

(08:36): **Es importante evitar el uso de antibióticos de amplio espectro que destruyen la microbiota intestinal.** Ahora, el uso de antibióticos de amplio espectro, por supuesto, a menudo es muy necesario ya que las personas pueden enfermarse y contraer infecciones durante el trasplante. Pero [intentamos] evitar esos antibióticos de muy amplio espectro que pueden afectar la microbiota intestinal. Muchos de ustedes probablemente saben que estamos aprendiendo cada vez más cómo la

microbiota intestinal, todas las bacterias saludables que viven en nuestro intestino, son muy importantes para nuestra salud inmunológica.

(09:05): Y antes del trasplante o antes de someterse a un trasplante, puede ser útil evitar el uso de antibióticos [que] pueden dañar las bacterias buenas en nuestro intestino. Y muchos estudios lo están confirmando ahora.

(09:18) **Los probióticos y la fibra son importantes para una buena salud intestinal.** Mencioné su uso de probióticos y fibra. Ahora, siempre hable con su propio médico o especialista en trasplantes sobre cualquier tipo de suplemento o algo que use, pero los probióticos para apoyar una buena salud intestinal y la fibra pueden ser muy importantes. Por supuesto, no queremos hacer esto, tal vez, cuando tenga neutropenia o poco tiempo después de un trasplante, pero tal vez más tarde, cuando sus recuentos se hayan recuperado, y estos pueden ser útiles para apoyar una buena salud intestinal.

(09:50): **Un aumento de bacterias malas en nuestro intestino puede conducir a más EICH.** Ahora, solo un poco más sobre la microbiota intestinal. Esta diapositiva muestra a la izquierda, un tracto gastrointestinal saludable. Ven lo que llamamos una cripta. Y esa cripta en forma de U en nuestro intestino, tenemos miles de estas en todo nuestro intestino. Y encima hay una membrana mucosa, y células importantes, como las células caliciformes, que protegen nuestro intestino y evitan que entren las bacterias dañinas, nos brindan una buena salud intestinal y permiten que las bacterias buenas respalden nuestro sistema inmunológico.

La radiación, la quimioterapia, pasar por un trasplante o la enfermedad de injerto contra huésped pueden dañar nuestro tracto gastrointestinal y permitir que las bacterias dañinas, como el enterococo, superen y crezcan y las bacterias buenas disminuyan. Y no es un equilibrio perfecto, pero el equilibrio general de nuestro tracto GI es muy importante. Y cuando tenemos más bacterias malas y menos bacterias buenas, eso puede conducir a más enfermedad de injerto contra huésped y peores resultados con el trasplante. Así que tratar de mantener ese equilibrio a

través del trasplante es algo que estamos investigando activamente en muchos centros.

(11:09): **Más de la mitad de los pacientes con EICH tienen síntomas en la boca.** La EICH crónica de la boca ocurre en más de la mitad de todos los pacientes trasplantados y puede tomar varias formas. Quería hablar brevemente sobre la enfermedad de injerto contra huésped de la boca. Creo que esto es parte del tracto gastrointestinal. La EICH crónica de la boca se puede ver en más de la mitad de los pacientes que se someten a un trasplante. A menudo tienen cambios clásicos en el interior de sus mejillas, llamado mucosa bucal y [en] su lengua. Podemos ver estos cambios blancos de encaje llamados cambios liquenoides. Incluso podemos ver cambios en los labios.

(11:46): **La EICH puede dañar las glándulas salivales y aumentar el riesgo de caries o enfermedad periodontal.** Muy a menudo, las personas tienen boca seca o xerostomía. Y ya sea por la quimioterapia o la radiación, no producimos saliva normalmente después de un trasplante. Y, por supuesto, la enfermedad de injerto contra huésped puede dañar esas glándulas salivales y también impedir la producción normal de saliva. Y tener la boca seca es muy importante para la salud de las encías y los dientes. Tener saliva para estar siempre lavándonos los dientes y prevenir caries y enfermedad periodontal es muy importante.

(12:17): **La EICH puede causar enrojecimiento, inflamación, úlceras, adelgazamiento de las mucosas y ampollas en las mucosas de la boca.** Así que otras manifestaciones, podemos ver el enrojecimiento e inflamación de la mucosidad, la inflamación de las encías o gingivitis, y úlceras de que pueden doler cuando comemos, el adelgazamiento de la mucosa y lo que llamamos mucocelos [que son] pequeñas ampollas de mucosidad que brotan y van y vienen. También podemos ver pseudomembranas y estas estrías blanquísimas llamadas liquen plano. Y todos estos, podemos seguir, muy característicos de la enfermedad de injerto contra huésped de la boca.

(12:54): Cualquier cambio en estos con el tiempo debe ser evaluado por un dentista. Y realmente creo que consultar a un buen dentista o cirujano oral para ayudar a seguir estos cambios, si persisten, puede ser muy importante.

(13:10): Ahora bien, esta diapositiva está en blanco y negro, pero creo que muestra bien el interior de la mejilla, [donde] se ven esas líneas blancas como encaje, que son los cambios liquenoides del injerto contra el huésped. Y solo ver esto es diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped. Y también podemos ver muchas otras manifestaciones.

(13:32): **Hay varias terapias disponibles para devolver la humedad a la boca.**

Entonces, cosas que podemos hacer. Algunas personas tienen un poco de sequedad en la boca y simplemente pueden hidratarse bien o usar cosas como Biotene® para ayudar a mantener la salud oral y la humedad de la boca. Se puede recetar saliva artificial. Y eso es muy importante de usar si su médico lo prescribe.

(13:55): **Si las personas tienen dolor o no pueden comer, se pueden usar enjuagues de Decadron® y tacrolimus para aliviar el dolor.** Ahora, cuando comienza a doler, o las personas están perdiendo peso, o tienen dolor y no pueden comer lo que quieren, entonces podemos intervenir con medicamentos como los enjuagues Decadron®. Tratamos de evitar los efectos sistémicos de los esteroides con solo enjuagar Decadron® en la boca, alrededor de las encías, alrededor del interior de las mejillas, y eso puede ayudar a disminuir parte de esa inflamación. Es como si, en lugar de poner esteroides tópicos en la piel, estuviera poniendo esteroides tópicos en el interior de la mucosa.

(14:28): Ahora eso también se puede hacer con tacrolimus. Mientras que probablemente muchos de ustedes estén acostumbrados a tomar tacrolimus en forma de píldora poco después del trasplante, pueden disolver el tacrolimus en la solución salina y luego enjuagarlo y escupirlo. Y de hecho pueden combinar el enjuague de Decadron® con el enjuague de tacrolimus. Y esto ha sido bien descrito

en un estudio para ayudar a controlar la enfermedad de injerto contra huésped de la boca.

(14:55): Ahora, cada vez que hagamos esto, debemos tener cuidado de contraer infecciones virales en la boca o crecimiento excesivo de infección, que es la candidiasis. Y entonces, muchas veces, si está tomando esto, debe tomar algo para suprimir la candidiasis en la boca, antifúngicos, así como seguir de cerca cualquier brote viral en la boca.

(15:17): **Se recomienda tener una buena revisión del proveedor dental, dos veces al año, sobre el impacto del uso de esteroides en la boca en la salud bucal general.** La higiene también es muy importante. Todos deberíamos tener buenas relaciones con un proveedor dental, un buen dentista o incluso un cirujano oral para realmente revisar, no solo una vez al año, tal vez un par de veces al año, usando esteroides orales o supresión inmunológica. Tener una producción de saliva disminuida puede afectar la salud de los dientes, pero también de la zona periodontal y la enfermedad periodontal puede ser muy importante. Cualquier cosa [como] una nueva úlcera o lesión, o una placa blanca que persiste por un tiempo debe ser evaluada por un dentista o un cirujano oral para ver si es necesaria una biopsia.

(15:58): **Hasta un tercio de los pacientes con EICH crónica tienen síntomas en el esófago, el estómago y/o el tracto gastrointestinal inferior.** Ahora pasemos al resto del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el estómago y el tracto gastrointestinal inferior. Podemos ver hasta un tercio de los pacientes afectados con EICH crónica aquí. Puede variar desde dificultad para tragar y un hallazgo muy clásico es una red esofágica, que es una pequeña protuberancia que podría impedir la deglución normal de alimentos especialmente secos. Y también podemos ver la rigidez del esófago.

(16:34): **La EICH puede causar malestar estomacal, diarrea, malabsorción y pérdida de peso.** Las personas pueden tener malestar estomacal o diarrea y malabsorción o pérdida de peso. Y si empezamos a ver personas que pierden peso o, en niños

pequeños, que no prosperan, entonces es una señal de que debemos mirar y ver si debemos intervenir y ayudar con la razón por la que tienen estos síntomas. Ahora muy importante cuando vemos estas cosas, tener un buen gastroenterólogo y un gastroenterólogo que conozca la enfermedad de injerto contra huésped es muy útil. Necesitamos hacer biopsias del esófago o del estómago o de los intestinos para averiguar si es injerto contra huésped o es una infección. ¿Es un virus? ¿Es algo más lo que podría estar pasando? '

(17:15): **La EICH puede afectar el páncreas, el órgano que produce enzimas para ayudarnos a digerir los alimentos.** Entonces, la otra cosa que podemos ver es que el páncreas, que es un órgano que produce enzimas [que] ayudan a disolver nuestros alimentos en nuestro tracto GI, puede verse afectado. Y cuando no está produciendo enzimas normales para disolver los alimentos, puede acumular grasa en las heces y alimentos no digeridos en las heces. Y si la gente ve eso con frecuencia, entonces eso también puede ser algo. Podemos medir los niveles de enzimas pancreáticas, y en realidad podemos [inaudible] enzimas pancreáticas y píldoras para ayudar a reemplazar esas enzimas pancreáticas. Un gastroenterólogo puede hacer una endoscopia, y eso significa hacer endoscopios por el esófago hasta el estómago o por el recto hasta los intestinos, para observar y ver por qué tiene estos problemas y buscar hallazgos clásicos.

(18:11): **El malestar estomacal, la diarrea y la dificultad para tragar y la red esofágica pueden ser manifestaciones de la EICH.** Mencioné los síntomas que podemos ver, el malestar estomacal, la disfagia, que significa dificultad para tragar y diarrea. Mencioné la red esofágica, que es un hallazgo clásico que veríamos en la endoscopia cuando estamos haciendo esto. Y realmente solo ver eso es un diagnóstico de la enfermedad crónica de injerto contra huésped. Pero, por supuesto, hacemos biopsias y lo probamos mirando también bajo el microscopio.

(18:39): **Un dietista puede ayudar con la desnutrición.** Por lo tanto, tener desnutrición también es una gran parte de esto y ver a un dietista y, a veces, hacer cambios en la dieta, al menos temporalmente, puede ayudar con una mejor

absorción de los alimentos. O tomar suplementos puede ayudarnos a superar estas, tal vez, exacerbaciones agudas hasta que mejoremos y podamos absorber mejor los alimentos.

(18:59): **También es importante distinguir C. diff, CMV o colitis de la EICH para tratar cada problema de manera efectiva.** Queremos descartar otras cosas como C. Diff. Muchos de ustedes pueden saber acerca de C. diff. Puede ser un crecimiento excesivo de una bacteria mala y produce una toxina que puede provocar diarrea. Y el citomegalovirus es un virus común al que muchos de nosotros hemos estado expuestos. Pero cuando el citomegalovirus o el CMV invaden los tejidos, pueden causar colitis y otras infecciones que pueden provocar diarrea y malestar estomacal. Así que es muy importante ver al gastroenterólogo, hacerse estas endoscopias y obtener estas biopsias para ayudar a descartar estas otras etiologías y averiguar si realmente se trata de una enfermedad crónica de injerto contra huésped.

(19:43): La diarrea la podemos manejar con antidiarreicos. Tratamos de evitar esos esteroides sistémicos cuando podemos. También podemos usar esteroides como beclometasona o budesonida, que se pueden tragar, y recubren el tracto superior o el tracto inferior para dar algún efecto de esteroide al interior del intestino, sin dar un efecto de esteroides en todo el cuerpo.

(20:11): **Un gastroneurólogo puede ayudar con los problemas para tragar.** Y luego mencionaré un poco sobre el gastroneurólogo [quien] puede entrar en el esófago y dilatar el esófago cuando hay estenosis o las membranas esofágicas que deben tratarse, para abrir el esófago y hacer que tragar sea mucho más fácil.

Y los suplementos nutricionales -visitando a un nutricionista- y las enzimas pancreáticas cuando sea necesario. Bueno, probablemente sea un incidente más raro que necesitemos hacer eso.

(20:39): **La dilatación esofágica puede ayudar con la deglución.** Ahora, esta diapositiva solo muestra lo que está involucrado en la dilatación esofágica. Es posible que algunos de ustedes ya hayan pasado por esto. Y ya sea que tenga una estenosis localizada, o que haya más como un engrosamiento difuso y rigidez del esófago, entonces estos tubos ligeramente agrandados pueden transmitirse. Ahora, esto se hace bajo sedación en el consultorio del gastroenterólogo como un procedimiento ambulatorio. Y simplemente marca esa estenosis hasta que sea más fácil pasar la comida. Y esto también puede ser muy individualizado según el tamaño de la persona y cuán apretada es la estenosis.

(21:21): Y otro ejemplo sería utilizar más un enfoque de globo en el que pueden entrar y realmente inflar un globo a través de un pequeño catéter para tratar como una estenosis y simplemente ajustar cuidadosamente cómo se hace esa dilatación. Ahora, a veces estos necesitan ser repetidos. Y la dilatación esofágica para las personas con EICH crónica del esófago a veces puede necesitar repetirse cada pocos meses, pero puede conducir a una deglución mucho más fácil y una mejor nutrición.

(21:55): **El hígado puede verse afectado por la EICH.** Ahora, ¿qué pasa con el hígado con enfermedad de injerto contra huésped? Otro componente muy importante. Sabemos que el hígado puede verse afectado por la enfermedad aguda de injerto contra huésped, pero en realidad es un poco diferente para una enfermedad crónica de injerto contra huésped. Volví a colocar esta diapositiva, solo para mostrar que, aunque tal vez esté menos involucrado en general que la piel y la boca, el hígado es ciertamente un objetivo muy importante de la enfermedad crónica de injerto contra huésped.

(22:21) **Un aumento de la bilirrubina y la ictericia pueden ser un signo de EICH en el hígado.** Cosas que podemos hacer por el hígado que debemos vigilar: el aumento de la bilirrubina es un área donde puede haber un aumento sutil de la bilirrubina, y que es un marcador de cómo nuestros cuerpos [están] recibiendo bilis en el tracto GI para disolver los alimentos y los nutrientes. Y si esto comienza a retroceder en el

hígado, y si la bilis no sale del hígado, entonces tenemos que pensar, ¿es un problema de la vesícula biliar? ¿Hay algún problema con el hígado o puede ser un daño directo como la enfermedad de injerto contra huésped?

Entonces, la ictericia es lo que vemos cuando la bilis retrocede y realmente no sale del hígado como debería. Y por eso podemos ver el color amarillento de los ojos o de la piel. Las personas pueden simplemente no tener ganas de comer y tener anorexia o malestar estomacal también.

(23:14): **La EICH del hígado puede imitar la hepatitis o la inflamación del hígado.** Es posible que se necesiten biopsias para distinguir la EICH de otros problemas. Y otra forma de EICH del hígado puede ser más parecida a una hepatitis. Y eso significa solo inflamación del hígado. Entonces, verá que las enzimas hepáticas, como la alanina aminotransferasa, comienzan a aumentar y eso puede asociarse con otras enzimas. Y eso puede aumentar rápidamente y, a veces, necesitamos hacer biopsias de hígado y averiguar, '¿es esto una hepatitis viral? ¿Es el daño de la enfermedad de injerto contra huésped? o algún otro efecto de medicamento [que] puede hacer esto también?' Entonces, saber qué está pasando con el hígado y necesitar hacer una biopsia de hígado para resolver esto rápidamente [puede ser necesario], porque, como puede imaginar, el el tratamiento de injerto contra huésped con inmunosupresión no es bueno si se trata de un virus hepático como la hepatitis. Por lo tanto, es muy importante hacer un diagnóstico rápido cuando vemos rápidamente que esas enzimas hepáticas aumentan.

(24:14): **El tratamiento para la EICH hepática son los corticosteroides sistémicos.** Ahora, cuando tenemos que tratar. Si las enzimas hepáticas están aumentando rápidamente, entonces, como el pilar de toda la enfermedad crónica de injerto contra huésped, cuando necesitamos una terapia sistémica, generalmente es con corticosteroides. Y ya sea prednisona o Medrol®, puede haber diferentes formas de dosificación, IV u oral. Y si todavía no está tomando Prograf®, podemos volver a agregar un inhibidor de calcineurina, que es Prograf® u otros agentes, si es necesario, para tratar de calmar esa EICH crónica.

(24:51): **Si los esteroides no controlan la EICH hepática, otros agentes como Imbruvica®, Jakafi, Rezurock® o la fotoféresis extracorpórea (FEC) pueden ayudar.**

Ahora, si los esteroides no funcionan, o cada vez que tratamos de reducir los esteroides, vemos que estos síntomas aumentan, entonces podemos agregar agentes secundarios. Y ahora tenemos Imbruvica®. No tengo eso listado aquí. Eso salió hace unos años. Tengo los recientes que acaban de salir en el último año. Ruxolitinib, que es un inhibidor de la cinasa JAK. Y ahora belumosudil, que es un inhibidor de ROCK. Y quiero mencionar la fotoféresis extracorpórea, que existe desde hace mucho tiempo. Muchos de ustedes pueden haber visto u oído hablar.

(25:29): **La EICH leve o moderada del tracto GI se puede tratar con agentes localizados o tópicos.** Este diagrama de flujo solo muestra, para todas las EICH.

Pero cuando vemos que la enfermedad de injerto contra huésped del tracto gastrointestinal causa daño a los órganos, y las personas se ven perjudicadas por ella, y queremos intervenir sistémicamente, podemos seguir esto. ¿Es una enfermedad de injerto contra huésped leve, moderada o grave? Y si es leve o moderada, tal vez podamos usar esteroides tópicos o localizados como los buches de Decadron® o los buches de Prograf® en la boca o hacer cosas como la dilatación del esófago.

(26:05): Para la EICH grave, es posible que se necesiten corticosteroides sistémicos o inhibidores de la calcineurina. Cuando la EICH es grave y las personas están perdiendo peso, no pueden comer ni beber, o las enzimas hepáticas están aumentando rápidamente, es posible que debamos agregar corticosteroides sistémicos. Y si eso no funciona, volver a agregar los inhibidores de la calcineurina y los otros agentes secundarios.

(26:24): **Jakafi® y Rezurock® han sido aprobados recientemente por la FDA para tratar la EICH que no responde a los esteroides.** Quería revisar algunos de los medicamentos más nuevos que tenemos ahora, que ahora han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad crónica de injerto contra huésped refractaria a los esteroides. Entonces, más allá de los esteroides, más allá de

Imbruvica®, ahora vemos Jakafi®. Y mediante la inhibición de JAK1, se ha demostrado que [Jakafi®] realmente ayuda a las personas con muchas formas diferentes de enfermedad crónica de injerto contra huésped. Pero solo concentrándose en el hígado y el tracto gastrointestinal, ven aquí en el lado derecho de este gráfico del estudio REACH3 que se realizó observando a Jakafi® y a las personas con EICH crónica que no habían respondido a los esteroides, ven que las tasas de respuesta general son mucho mejores, casi duplicándose con Jakafi® en comparación con no usar Jakafi® para tratar la enfermedad crónica de injerto contra huésped.

(27:16): Y lo mismo para belumosudil (Rezurock®), que ahora acaba de ser aprobado. Y este es el inhibidor de ROCK que también puede tener alguna actividad contra las vías fibróticas. Entonces, estamos muy interesados en este agente. Y usándolo a largo plazo, ¿puede ayudar con algunos de esos cambios fibróticos profundos que vemos con la enfermedad crónica de injerto contra huésped?

Y también en este gráfico de barras, se ve específicamente para el hígado y el tracto gastrointestinal, tasas de respuesta completa muy altas y tasas de respuesta general en estos órganos. Entonces [es] muy emocionante poder tener ahora estos agentes aprobados por la FDA, trabajando a través de estas diferentes vías, que podemos usar en el futuro para tratar a las personas con un injerto contra huésped. Muchos estudios están en curso para usar estos agentes juntos, o en formas de tal vez prevenir la enfermedad de injerto contra huésped.

(28:14): **La fotoféresis extracorpórea, que está aprobada por la FDA para pacientes con linfoma cutáneo de células T, también puede ayudar a los pacientes con EICH gastrointestinal o hepática.** Otro tratamiento que quiero mencionar, porque algunos de ustedes pueden ver esto y tener preguntas al respecto, es la fotoféresis extracorpórea. Para casos graves de injerto contra huésped del hígado o los pulmones, creo que la fotoféresis puede ser eficaz. Y lo que esto implica es sacar sangre del paciente, separar los glóbulos rojos y devolvérselos al paciente. Pero los glóbulos blancos luego se mezclan con un medicamento llamado Uvadex®. El

Uvadex® provoca roturas en el ADN de los glóbulos blancos, y se muestra luz ultravioleta en [las células] que provocan estas roturas. Y luego esos glóbulos blancos moribundos se vuelven a colocar en el paciente y esos glóbulos blancos moribundos le dicen al sistema inmunitario que se estabilice. Y este procedimiento fue aprobado por la FDA para su uso en linfomas cutáneos de células T. Y se ha utilizado durante muchos años, décadas, en la enfermedad de injerto contra huésped con buena respuesta, especialmente en cosas persistentes como la EICH gastrointestinal o la enfermedad de injerto contra huésped del hígado.

(29:30): **Se están estudiando nuevos agentes para prevenir o tratar la EICH.** Ahora también mencionaré que hay muchos agentes nuevos que estamos estudiando para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. Y también agentes que estamos estudiando para tratar de prevenir la enfermedad de injerto contra huésped. Y sigo pensando que la mejor manera de contrarrestar la enfermedad crónica de injerto contra huésped es prevenir cualquier enfermedad aguda de injerto contra huésped en primer lugar.

(29:53): Entonces, sabemos, en conclusión, que **aproximadamente la mitad de todos los pacientes trasplantados se ven afectados por un injerto contra huésped crónico.** A veces tengo pacientes en mi clínica que están allí durante muchos años con bajos niveles de supresión inmunológica para controlar sus síntomas, la prevención y el tratamiento están mejorando.

(30:11): **Nuevos tratamientos como la ciclofosfamida postrasplante han reducido la incidencia de EICH crónica.** Y creo que, especialmente con cosas como la ciclofosfamida posterior al trasplante, en realidad estamos viendo menos EICH crónica en los últimos años. Estoy haciendo mucho menos fotoféresis y mucho menos tratamiento de la EICH crónica debido a las intervenciones que hemos realizado en los últimos cinco años más o menos.

(30:30): **Es posible que se necesiten muchos especialistas diferentes para diagnosticar y tratar adecuadamente la EICH.** La enfermedad de injerto contra

huésped oral o gastrointestinal y hepática puede ser leve y puede [ser] manejada sintomáticamente o puede ser grave y dañar a las personas y causar síntomas. Y las personas pueden perder peso o verse afectadas de manera más aguda. Y tenemos que traer para EICH oral, o dentistas y cirujanos orales para el tracto gastrointestinal, especialmente con el esófago y haciendo esas endoscopias. Necesitamos que nuestro gastroenterólogo pueda ver a nuestros pacientes y hacer esas endoscopias y biopsias para confirmar diagnósticos e incluso ayudarnos a abordar algunos de estos tratamientos. Entonces, con eso, podemos ser muy efectivos en el tratamiento de estas formas específicas de la enfermedad de injerto contra huésped. Y sé que muchos de mis pacientes, con la ayuda de mis consultores, los dentistas, los gastroenterólogos y otros, realmente han ayudado a las personas a vivir mejor con su enfermedad crónica de injerto contra huésped. Entonces, con eso, me detendré y estaré feliz de responder preguntas de la audiencia y daré la vuelta para que me digan cuáles son las preguntas.

### **Sesión de Preguntas y Respuestas**

(31:40): [Mary-Clare Bietila] Muchas gracias por esta excelente presentación. Vamos a tomar preguntas ahora. Nuestra primera pregunta, **¿los niveles altos de ferritina pueden contribuir a la EICH del hígado?**

(32:01): [Dr. Paul Shaughnessy] La respuesta es sí. Pero con una advertencia. Así que la ferritina es algo, es una medida de una proteína que almacena hierro en nuestro cuerpo. Y, por supuesto, obtenemos mucho hierro de muchas transfusiones de sangre a medida que avanza en sus tratamientos y eso puede causar inflamación y daño al hígado. Y esa inflamación, creo, puede conducir, por separado, a la enfermedad de injerto contra huésped.

Por lo tanto, la sobrecarga de hierro en sí misma puede ser dañina para el hígado y eso también puede provocar inflamación y formas de EICH crónica. Entonces, el verdadero tratamiento para eso sería tratar de quelar el hierro fuera del cuerpo, o hacer una flebotomía si tiene buenos conteos sanguíneos, y sacar ese hierro del

cuerpo para que no conduzca a este daño a largo plazo al hígado, ya sea directamente por la sobrecarga de hierro o por la inflamación derivada de eso.

(32:56): Ahora también mencioné que las altas ferritinas aisladas pueden ocurrir solo por inflamación. Entonces, cuando las personas se enferman o se infectan de alguna manera, o tienen algo inflamatorio en el cuerpo, los niveles de ferritina pueden aumentar. Entonces, una ferritina aislada necesita ser evaluada para ver '¿por qué sucede eso? ¿Hay alguna otra razón o inflamación? ¿Está realmente relacionada con la sobrecarga de hierro? Entonces podemos hacer estudios para probar eso, o incluso biopsias de hígado para buscar una sobrecarga de hierro en el hígado y responder, '¿es injerto contra huésped o es solo una sobrecarga de hierro?' Así que es un marcador muy importante. Seguimos la ferritina, pero a veces puede ser un marcador falso si hay otras formas de inflamación.

(33:46): [Mary-Clare Bietila] Muy bien. Interesante. Gracias. Nuestra siguiente pregunta es: **¿Es típico ver un brote de EICH gastrointestinal si está pasando por una transición en sus medicamentos para el control de la EICH, como una transición de Jakafi® a Rezurock®?**

(34:07): [Dr. Paul Shaughnessy] Cada vez que hay un cambio en los medicamentos, se puede ver un brote de cualquier tipo de injerto contra huésped. Entonces sí, eso es posible porque podría haber una disminución en el control real de la supresión inmunológica de los medicamentos que se están usando. Y a veces usamos pulsos de esteroides para controlar la EICH a medida que disminuimos gradualmente un medicamento para pasar a otro diferente.

(34:33): Ahora, la otra cosa que mencionaré es que todos estos medicamentos, el ibrutinib, el Jakafi®, el Rezurock®, ellos mismos pueden tener efectos secundarios. Y algunos de esos efectos secundarios están causando malestar estomacal y diarrea. Entonces, si está cambiando de un medicamento a otro, y ahora, de repente, tiene diarrea que no tenía antes, es posible que solo esté relacionada con el medicamento en sí. Y a veces necesita una dosis más baja, o simplemente un

tiempo para adaptarse a estar tomando el medicamento. No significa que la EICH sea peor. Sólo puede ser un efecto secundario de la medicina. Y siempre digo que cualquier medicamento puede tener algún efecto secundario. Por muy buenos que sean estos medicamentos para tratar la EICH, debemos ser conscientes de que pueden causar malestar estomacal, diarrea, cosas así. Y esos podrían manejarse sintomáticamente. [Así que] tómese un tiempo para ver si sus otros síntomas de EICH mejoran.

(35:34): [Mary-Clare Bietila] Eso es importante saberlo. **Si el tratamiento controla rápidamente la EICH hepática crónica, ¿cuándo comenzarán a reducirse los esteroides? Y también tienen curiosidad, ¿cuánto tiempo lleva determinar si una respuesta es duradera y, finalmente, cuál es el cronograma para la reducción gradual de los inmunosupresores?**

(36:01): [Dr. Paul Shaughnessy] Creo que es una gran pregunta para todos los tipos de drogas que usamos. Pero cuando se trata de esteroides para la EICH aguda y crónica, hay algunas reglas generales que seguimos, y estas son cosas sobre las que debe hablar con su proveedor de trasplantes. A veces, hay diferentes razones por las que reducimos o no reducimos. En general, nos gustaría mantener los esteroides durante una semana completa para ver cuál es la respuesta y tratar de maximizar esa respuesta. Entonces, si ponemos esteroides y alguien está empezando a mejorar, bueno, podríamos mantenerlos en la misma dosis durante una o dos semanas para tratar realmente de mejorar sus síntomas. Y luego, una vez que vemos una mejoría y algo de estabilidad, generalmente después de una o dos semanas, inicialmente, comenzaremos a disminuir. Y, en general, tratamos de hacer alrededor del 10 % de la dosis por semana, y cada semana hacemos estos pequeños ajustes.

(36:59): Ahora, si pasa una semana y sus síntomas empeoran un poco esa semana, entonces tal vez no bajemos, o busquemos otras razones por las que eso puede estar pasando. Entonces, en general, cuando comenzamos con los esteroides, funcionan más rápido que cualquier otro tratamiento que tengamos. Los esteroides

funcionan más rápido. Por lo general, dentro de una o dos semanas de comenzarlos, estamos comenzando a disminuir. Generalmente tratamos de hacer alrededor del 10% de la dosis cada semana para bajar. Y siempre les digo a mis pacientes que estén preparados cuando lleguemos a dosis muy bajas de esteroides, empecemos a bajar a 10 miligramos o menos de prednisona, a veces tenemos que ir aún más despacio en la reducción. Pequeños cambios pueden causar brotes de la enfermedad de injerto contra huésped. Y también las personas están más seguras con esas dosis muy pequeñas de esteroides. Entonces, podemos ir más despacio y tratar de prevenir esos brotes. Entonces, ¿respondí todas esas preguntas?

(37:57): [Mary-Clare Bietila] Creo que sí. Nuestra siguiente pregunta es **¿cuáles son los síntomas típicos que uno podría sentir si su recuento hepático es demasiado alto debido a la EICH crónica?**

(38:08): [Dr. Paul Shaughnessy] Esa es una buena pregunta, porque es posible que no sienta ningún síntoma. Realmente no siente el hígado, y es por eso que controlamos las enzimas hepáticas generalmente en cada visita. Cuando haya pasado el día 100, o esté en la marca de los seis meses, es posible que lo hagamos solo una vez al mes más o menos. Y es por eso que generalmente revisamos los análisis químicos, las pruebas renales y todas las enzimas hepáticas en la bilirrubina, para detectar eso y buscar esos cambios. Ahora, si está sintiendo cambios, el hígado puede hincharse a veces cuando se inflama y hay una cápsula alrededor del hígado y eso puede doler. Entonces, si el lado derecho de su barriga comienza a doler, o si comienza a notar que alguien le dice, Dios mío, se ve amarillo o tiene ictericia, entonces puede llamar a su médico y decirle: 'Oye, creo que mis ojos se ven amarillos, me duele el estómago del lado derecho'. Y luego es posible que desee que lo revisen más temprano que tarde.

(39:11): Y les diré, otra cosa que veo comúnmente en los pacientes, la enfermedad de la vesícula biliar puede desarrollarse después de un trasplante de médula ósea. Puedes tener cálculos biliares. Un cálculo biliar puede atascarse y puede contraer colecistitis o inflamación de la vesícula biliar. Y eso es otra cosa que hay que

buscar. Y la enfermedad crónica de la vesícula biliar puede provocar anorexia y dolor al comer y diarrea. Y a veces solo necesitamos sacar la vesícula biliar [para que] esos síntomas puedan mejorar. Pero la EICH del hígado rara vez es dolorosa. Si lo es, estará más avanzada y querrá decírselo a su médico. Y es algo fácil de hacer entonces controlar las enzimas hepáticas.

(39:57): [Mary-Clare Bietila] Siempre es importante informar todos y cada uno de los síntomas a su médico. La siguiente pregunta es que **esta persona comenzó con Jakafi® y mejoró mucho su EICH gastrointestinal crónica. Y tenía curiosidad acerca de los efectos negativos a largo plazo en el cuerpo y cuánto tiempo es seguro tomar ese medicamento?**

(40:22): [Dr. Paul Shaughnessy] Sí, buena pregunta. Y así, aunque Jakafi® ha sido aprobado recientemente por la FDA para la EICH crónica, en realidad ha sido aprobado por la FDA durante mucho tiempo para una enfermedad llamada mielofibrosis, durante años y años. Y hay algunas personas que han estado tomando Jakafi® durante años y les está yendo muy bien. Ahora sí necesita ser monitoreado. Queremos comprobar el hemograma. Jakafi® puede causar una disminución de los recuentos sanguíneos. Es un antiinflamatorio y obviamente tiene un efecto inmunosupresor. Entonces, cada vez que esté en inmunosupresión a largo plazo, detección de cánceres de piel secundarios o cánceres secundarios de cualquier tipo, control de recuentos sanguíneos, ese tipo de cosas serían muy importantes, pero he visto a personas que toman Jakafi® durante meses o años y les va bien.

(41:14): Y luego siempre surge la pregunta de qué es más importante: dejar el esteroide que estaba tomando y dejarlo, pero vivir un poco más con Jakafi®. Entonces, a veces tratamos de dejar los esteroides, incluso si eso significa permanecer más tiempo con Jakafi®, eventualmente. Sí. Es bueno dejar todos los inmunosupresores solo para permitir que el sistema inmunológico sea más normal en ese punto.

(41:41): [Mary-Clare Bietila] Nuestra próxima pregunta es sobre la bilirrubina. **La bilirrubina directa de esta persona es normal, pero la indirecta está elevada. ¿Es preocupante un nivel indirecto elevado?**

(41:55): [Dr. Paul Shaughnessy] Solo iba a decir sobre la bilirrubina directa. Es realmente la bilirrubina directa. Lo que nos preocupa es que la bilirrubina se atasque en el hígado y dañe el hígado. La bilirrubina indirecta se encuentra más en los vasos sanguíneos debido a la descomposición de los glóbulos rojos. Entonces, la bilirrubina indirecta puede ser un signo de hemólisis, pero generalmente no de daño hepático o enfermedad de injerto contra huésped.

Y hay algo llamado enfermedad de Gilbert, que tienen muchas personas en la población, y pueden ver que su bilirrubina total está un poco elevada, pero todo es indirecto. En realidad, eso es algo que solo miramos y observamos y no necesariamente hacemos nada al respecto. Si es algo nuevo para usted, eso puede ser una señal de [si] hay algo de hemólisis. Y si su donante tenía un tipo de sangre diferente al suyo cuando hizo el trasplante, podemos ver eso a veces. Entonces, esto debería ser algo, estoy seguro de que está siendo monitoreado por su proveedor de trasplantes. Y puede abordar por qué le sucede esto, pero la bilirrubina indirecta en realidad es menos preocupante para la EICH crónica del hígado.

(43:06): [Mary-Clare Bietila] Entonces, la segunda parte de la pregunta es **si un panel hepático está elevado, pero estable, ¿eso indica inducido por medicamentos o EICH, hay alguna manera de analizar eso?**

(43:22): [Dr. Paul Shaughnessy] Realmente podría ser cualquiera. Entonces, si las transaminasas están elevadas y su bilirrubina está elevada y usted comienza el tratamiento, y las cosas siguen igual, ¿entonces el tratamiento no está funcionando? ¿Evita que empeore? Pero si siguen siendo anormales, entonces tenemos que averiguar a qué se debe que el tratamiento no está funcionando lo suficiente. ¿Necesitamos agregar tratamiento para tratar de que las cosas vuelvan a la normalidad? Y yo diría que queremos tratar de corregir las cosas al rango normal, no

solo dejarlas anormalmente altas, aunque solo sean estables. Ahora, una vez más, hay muchas advertencias al respecto y agregar la supresión inmunológica también puede ser peligroso.

(44:07): Entonces, a veces, algunos proveedores de trasplantes pueden observar o mirar a un nivel estable, pero ligeramente alto, y ver cuáles son las tendencias. Y también, sí, algunos medicamentos también pueden causar enzimas hepáticas elevadas. Muchos de los medicamentos que usamos, algunos de los medicamentos antimicóticos que tenemos como Vfend® o posaconazol, incluso Diflucan® pueden causar elevación de las enzimas hepáticas. Y a veces los médicos pueden pensar, 'oh, es solo por el efecto de la medicina'. Podemos ver esto. No creo que sea injerto contra huésped'. Por lo tanto, hay algunas advertencias al respecto, pero lo ideal es que volvamos a la normalidad y los sigamos.

(44:53): [Mary-Clare Bietila] Nuestra próxima pregunta es, **¿la EICH puede afectar los nervios y los músculos del perineo relacionados con el vaciamiento de los intestinos y la vejiga?**

(45:03): [Dr. Paul Shaughnessy] Buena pregunta. Entonces, está el sistema nervioso autónomo, que es como el décimo nervio craneal, el nervio vago. Cuando las personas se ponen realmente ansiosas, les da malestar estomacal o diarrea. Entonces, el sistema intestinal está inervado por el sistema nervioso autónomo y ese sistema nervioso puede verse afectado por la diabetes, por cualquier cosa que pueda dañar los nervios.

Ahora, ¿la enfermedad de injerto contra huésped hace eso directamente? Eso es algo de lo que no soy consciente, o si es así, tal vez una parte menos común o realmente poco estudiada de las cosas. Creo que la EICH crónica en realidad puede hacer muchas cosas, pero creo que el sistema nervioso autónomo y sus efectos en los intestinos son importantes. Y eso puede deberse a diabetes o quimioterapia previa o todo lo que causa cosas como la neuropatía, pueden afectar el sistema nervioso allí.

(46:07): Ahora, ¿qué hacemos al respecto? Esa sería una conversación con el gastroenterólogo y los síntomas que tiene en cuanto a la mejor manera de abordarlos. Entonces, no creo que el sistema nervioso del tracto gastrointestinal se vea directamente afectado por el injerto contra huésped, pero ciertamente puede deberse a todas las otras cosas que nos suceden a medida que pasamos por la quimioterapia o el trasplante y pueden ser manifestaciones de sus problemas estomacales, ya sea diarrea intermitente y estreñimiento. Buscaría ayuda del gastroenterólogo también.

(46:46): [Mary-Clare Bietila] Gracias. Nuestra siguiente pregunta es, **¿ha visto alguna mejora con una dieta antiinflamatoria o evitando el gluten?**

(46:56): [Dr. Paul Shaughnessy] No puedo decir directamente que sí. Y lo que les digo a mis pacientes es que la dieta que funciona para usted es la mejor dieta. Creo que cosas como, especialmente en adultos y especialmente después de un trasplante de médula ósea o dentro de los primeros meses, los productos lácteos pueden ser difíciles de digerir. Y es como si todos nos volviéramos intolerantes a la lactosa después de un trasplante de médula ósea. Evitar los productos lácteos o usar Lactaid®, que puede obtener sin receta, puede ayudarlo a digerir algunos productos lácteos, [y] realmente puede ayudar.

(47:33): Ahora cosas como el gluten y demás, probablemente le haría ver al gastroenterólogo. Podríamos volver a realizar la prueba, pero si no era sensible al gluten antes de volverse sensible al gluten después, no es necesariamente algo que siempre sucederá después de un trasplante de médula ósea. Y la conclusión es que, cuando se trata de eso, una vez que pasa por estas cosas, tal vez vea al gastroenterólogo y le haga los estudios. Si no hay una respuesta clara, es encontrar esa dieta, mediante un proceso de eliminación y prueba y error, que funcione para usted. Y, con suerte, trabajando con un nutricionista para descubrir cómo podemos obtener una buena dieta nutricional que no desencadene sus síntomas. Y a veces eso puede ser muy individualizado.

(48:20): [Mary-Clare Bietila] Absolutamente. Nuestra siguiente pregunta es, **¿ha visto una disminución del tejido de las encías con la EICH en la boca?**

(48:29): [Dr. Paul Shaughnessy] Sí. Y creo que depende de la propia enfermedad de injerto contra huésped. Y es que la sequedad de boca puede derivar en una enfermedad periodontal y eso puede provocar cierta retracción de la encía. Puede ver encías rojas e inflamadas y eventualmente puede ver retracción de las encías. Así que tratar eso puede ayudar a prevenir algo de eso, ya sea enjuagar y escupir esteroides orales, o enjuagar y escupir Prograf®, y también un muy buen seguimiento con un dentista y hacer buenas limpiezas dentales y una buena higiene de los dientes y las encías realmente puede pagar en el futuro porque eventualmente puede tener pérdida ósea y pérdida de dientes durante meses o años.

(49:17): Así que siendo muy proactivo en estas cosas. Y, por supuesto, siempre hable con su proveedor de trasplantes para preguntarle cuándo es seguro que regrese al dentista y que le hagan una buena limpieza dental, porque puede haber algunos riesgos de infección y cosas por el estilo cuando eso continúa. Por lo tanto, la comunicación entre el dentista y su proveedor de trasplantes y asegurarse de que sea seguro para usted será muy importante. Pero las limpiezas dentales regulares y una buena higiene dental pueden ayudar a prevenir algunas de esas cosas en la boca a largo plazo.

(49:50): [Mary-Clare Bietila] Absolutamente. Nuestra próxima pregunta es, **si su EICH del tracto GI está activa, ¿podría verlo reflejado en la química de la sangre? Por ejemplo, ¿podría comenzar a mostrar un agotamiento de potasio o magnesio debido a la falta de absorción? Tiene curiosidad porque, si tiene mucha diarrea, ¿eso posiblemente significa que su cuerpo no está absorbiendo los nutrientes de su dieta?**

(50:21): [Dr. Paul Shaughnessy] Sí. Y en realidad cualquier diarrea, en cualquier momento, cualquiera de nosotros tiene diarrea, podemos desperdiciar potasio y

magnesio en nuestra diarrea. Y a menudo necesitará suplementos de electrolitos, ya sea Pedialyte o Gatorade. Y es por eso que incluso cuando uno de nosotros acaba de tener gripe y diarrea, es posible que necesitemos esos reemplazos de electrolitos. Y, entonces, con la enfermedad de injerto contra huésped del tracto GI, no es como si estuviera haciendo que su potasio [y] magnesio se desperdicien, es un efecto de la diarrea. Y puede ser una medida de la gravedad de la diarrea.

(50:59): Otra cosa que mencionaré, también, que vemos son los niveles de proteína o la albúmina, revisamos el panel de química, a veces podemos ver que los niveles de albúmina comienzan a bajar, y eso puede ser un reflejo de la desnutrición. Entonces, si alguien viene con problemas estomacales crónicos y está perdiendo peso, y veo un nivel bajo de albúmina, entonces eso es preocupante [que su cuerpo] realmente no está absorbiendo ni obteniendo los nutrientes que necesita.

(51:30): Ahora, otra advertencia es que algunas personas pueden venir hinchadas y tienen una albúmina muy baja y no tienen problemas estomacales. Y, de hecho, existe una forma de enfermedad de injerto contra huésped del riñón que puede hacer que simplemente desperdicie albúmina en lo que llamamos síndrome nefrótico. Y simplemente orina toda su albúmina y eso puede provocar hinchazón y también ser un signo muy claro de la enfermedad de injerto contra huésped del riñón. Y luego eso debe abordarse con un nefrólogo y probablemente también con la supresión inmunológica. Entonces, recogemos pistas sobre los electrolitos, justo cuando alguien está enfermo o tiene diarrea, el nivel de albúmina para los niveles nutricionales, o está desperdiciando albúmina. Y eso también puede ser muy revelador para el hígado bajo, observando las enzimas hepáticas y la bilirrubina.

(52:26): [Mary-Clare Bietila] Gracias. Nuestra siguiente pregunta es, **¿existen intervenciones para la estenosis de apertura bucal disminuida?**

(52:35): [Dr. Paul Shaughnessy] Hay algunos ejercicios, es casi como terapia ocupacional o fisioterapia para estirar la boca. Y no trataré de decirle cómo hacerlo ahora, pero el gastroenterólogo o el terapeuta ocupacional pueden ser muy útiles. Y

creo que habrá algunas sesiones más adelante esta semana en las que podemos preguntar sobre eso, pero básicamente el estiramiento de la cavidad oral puede ser beneficioso. Y creo que para todas las articulaciones, extremidades inferiores y superiores, la fisioterapia, la terapia ocupacional pueden ser muy importantes y, de hecho, el estiramiento de la cavidad bucal. Creo que para la tensión de los labios, Prograf® tópico, hay un ungüento Prograf® que se puede colocar en los labios y, con el tiempo, tal vez pueda ayudar a disminuir algunas de las cicatrices o la inflamación y ayudar a aliviar algunas aberturas. Así que no solo disuelva Prograf®, sino un medicamento llamado Protopic®, que es un ungüento de Prograf® que se puede poner en algo como los labios que puede ser útil.

(53:45): [Mary-Clare Bietila] Nuestra última pregunta, **si alguien tiene redes esofágicas, ¿hay alguna modificación que se pueda hacer cuando se le hace una endoscopia o simplemente es un problema?**

(54:00): [Dr. Paul Shaughnessy] Ahora, preferiría a un gastroenterólogo, pero principalmente se trata solo de la dilatación. ¿Hay alguna intervención quirúrgica para sacar la red? Puede imaginar las complicaciones que pueden ocurrir allí también. Probablemente lo más simple y seguro es hacer la dilatación. Creo que si la red o la estenosis regresan con mucha frecuencia y solo tienen que hacer dilataciones una y otra vez, ¿hay algo más definitivo que hacer? Obviamente, cualquier cirugía en el esófago debe realizarse con mucho cuidado y probablemente en consulta con un gastroenterólogo y un cirujano torácico que harían algo así. Pero para la red esofágica, el enfoque principal es solo hacer la dilatación.

(54:51): [Mary-Clare Bietila] **Cierre.** Eso fue útil. Y en nombre de BMT InfoNet y nuestros socios, me gustaría agradecerle, Dr. Shaughnessy, por sus útiles comentarios. Y me gustaría agradecer a la audiencia por estas excelentes preguntas. Comuníquese con BMT InfoNet si podemos ayudarlo de alguna manera.