

TRATAMIENTO DEL EICH AGUDO REFRACTARIO A CORTICOIDES

Núria Solà
Ana de Andrés
Hospital Clínic de Barcelona

INICIO DEL CASO...

SITUACIÓN

Paciente post transplante alogénico que presenta un cuadro de diarreas acuosas en los últimos días que empeoran en las 24 h previas al ingreso y que se acompañaban de molestias epigástricas, náuseas y vómitos.

Sexo: Mujer

Edad : 30 años

Peso: 53 kg

Talla: 165 cm

¿QUIÉN?



Estos signos y síntomas son detectados desde el Hospital de Día, donde la paciente estaba en seguimiento.

¿DÓNDE?

ANTECEDENTES

Octubre/2007

Diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda (LAM) subtipo M4 de la FAB, con leucocitosis e inversión del cromosoma 16.

LMA: proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide. Esta proliferación desplaza la hematopoyesis normal, lo que origina insuficiencia medular, e infiltra tejidos extramedulares.

Clasificación FAB (French-American-British)

Tipo	Definición
M0	Indiferenciada; células blásticas con expresión de antígenos mieloides.
M1	Mieloblastos sin maduración
M2	Mieloblastos maduros
M3	Promielocítica
M4	Mielomonocítica
M5	Monocítica
M6	Eritroleucemia
M7	Megacariocítica

Clasificación WHO

WHO Classification of Acute Myeloid Leukemia

- I. LAM con translocaciones citogenéticas recurrentes.
- II. LAM con displasia multilínea.
- III. LAM con síndromes mielodisplásicos relacionados con tratamiento.
- IV. LAM (ninguna de las anteriores)
- V. Leucemia aguda de estirpe ambigua.

TRATAMIENTO

Inducción:

[Idarrubicina-Citarabina 3 x 7 + Gemtuzumab ozogamicina] x 2 ciclos



Remisión completa morfológica

Consolidación:

[Citarabina 1500mg/m²/8 dosis + Idarrubicina x 3 dosis]



Remisión completa molecular
(Abril 2008)

TRATAMIENTO

CRITERIOS DE REMISIÓN COMPLETA

- ✓ No existencia de células periféricas leucémicas.
- ✓ Recuento de neutrófilos absolutos >1000 .
- ✓ Recuento de plaquetas $>100 \times 10^9/L$.
- ✓ Médula ósea $> 20\%$ de células maduras en todas las líneas.
- ✓ Médula ósea $<5\%$ de blastos.
- ✓ No presencia de leucemia extramedular (ej: enfermedad en tejido blando).

EVOLUCIÓN

Junio 2008

Recaída precoz con morfología M1, nuevas alteraciones citogenéticas del(5q) y del(7q) más presencia de células + para translocación: inv (16) (más de un 30%).

Tratamiento

Protocolo EMA-86 (etopósido, metotrexate, citarabina)

Segunda respuesta completa morfológica y molecular



ALOTRANSPLANTE

ACONDICIONAMIENTO

SERVEI D'HEMATOLOGIA / SECCIÓ de TPH						NOTAS:			
ORDENES MEDICAS						Cy + ICT (alc)	FCL-128/B		
Paciente:						Diagnóstico:			
Cama:	Médico:					Día 0:			
Peso:	60	Talla (cm):	165	Superf. Corp.:	1,66				
PRESCRIPCIONES						Iniciar hasta nueva orden:			
Levofloxacino	500	mg c/24h VO							
Fluconazol	400	mg c/24 h VO							
Pentamidina	300	mg inhalados cada 28 días		al ingreso					
Aciclovir (si HSV +)	800	mg c/12h VO							
Ranitidina	50	mg c/6h IV							
Vitamina K	1	vial semanal IV (miércoles)							
Enjuagues suero fisiológico alternando con bicarbonato sódico cada 6 h									
Alopurinol	300	mg c/24 h VO		hasta día:	0-ene-00				
PAUTA DE CITOSTATICOS E HIDRATACION									
GENOXAL	3600	mgr	DIA: #####	y DIA: #####	A las 23h, en 250 mL de SG5% en 1h				
Mesnum	2400	mgr	antes de la CFM y 4 y 8 horas después (22h, 4h y 8h)						
Hidratación	4725	mL	en total (24h)			Iniciar a las 12 horas			
SGLucosalino	3725	mL	en 24h						
S. Bicarb 1/6M	500	mL	cada 12h						
CIK	166	mEq	total/día		CIK	22	mEq en cada SGLucosalino		
Furosemida	50	mg	total/día		Furosemida	7	mg en cada SGLucosalino		
HIDRATACIÓN a partir 12 horas fin Genozal						Día	#####		
SGLucosalino	2487	mL c/24 h							
ANTIEMETICOS									
Ondansetrón: 8 mg c/8 h IV desde inicio quimioterapia a día 0									
A partir día +1: Metoclopramida 2 viales + Didenhidramina 50 mg IV c/6 h (si precisa)									
1) Peso						Hombres	Mujeres		
Si superior a utilizar						77	61	6	72
Peso ajustado						61			58
2) Redondear volumen hidratación y dosis de citostaticos									
3) Profilaxis SIIC: LLA, LMA, LMC en crisis blástica, LIH (linfoblástico, Burkitt, manto, difuso de células grandes T periférico con afectación medular o cualquier tipo con afectación de SIIC, testes o senos)									
4) Se administrará alopurinol unicamente en masa "Bulky" al iniciar el acondicionamiento									

COMPLICACIONES POST -TRANSPLANTE

DURANTE EL INGRESO:

- Día +9: pico febril asociado a un absceso perianal.
 - Tratamiento: Meropenem, Teicoplanina y Metronidazol.

AL ALTA:

- Día +33: EICH cutáneo grado III (biopsia positiva).
 - Tratamiento: Prednisona 1mg/kg/12h => Buena respuesta inicial
- Día +39: Diarreas acuosas + retortijones a nivel abdominal
- Día +41: Empeoramiento del cuadro : incremento diarreas + nauseas+ dolor epigástrico.

EICH : ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUESPED

GVHD: Graft versus host disease

Consiste en el **reconocimiento como extraños** de **antígenos del receptor** por parte de los **linfocitos T del donante**.

Los linfocitos T activados del donante dañan las células epiteliales del receptor tras una cascada inflamatoria que se inicia con el régimen de acondicionamiento.

Criterios de Billingham:

- El implante debe contener células inmunocompetentes.
- El receptor debe tener aloantígenos que difieran de los del donante o reconocer autoantígenos de forma inadecuada.
- El receptor debe ser incapaz de producir respuesta inmune contra el injerto.

Es una complicación frecuente de los trasplantes de precursores hematopoyéticos: alrededor de un 35-50%

Relative risk of:	Allogeneic	Syngeneic	Autologous
Relapse	+	++	+++
GVHD	+++	-	-
Other complications	+++	+	+

TIPOS DE EICH

ALOGÉNICA

TRANSFUSIONAL

**AUTOGÉNICA
O SINGÉNICA**

Agudo (< 100 días post-TPH)

- Inicio: Alrededor del día +19
- Incidencia: 5%-80%, en función de factores de riesgo.
- Clínica: Cutánea, Hepática, Intestinal

Crónico (> 100 días post-TPH)

- Tipos: De novo; Quiescente; Progresiva
- Incidencia: 30-80%, en función de factores de riesgo
- Clínica: cutánea, mucosa, hepática, ocular, gastrointestinal, pulmonar, neuromuscular, hematopoyesis.

FACTORES DE RIESGO EICH AGUDA

FACTORES	INCREMENTO DEL RIESGO
Compatibilidad donante/receptor	Diferencias HLA o DnE
Alo sensibilización donantes	Mujeres con embarazos previos o transfusiones
Edad paciente y donante	Mayor edad
Relación sexo donante/receptor	Donante mujer-> receptor varón
Régimen acondicionamiento	Mayor intensidad
Tipo de progenitores	Sangre periférica
Cantidad de linfocitos T del inóculo	Sin DLT > depleción parcial > depleción total
Si selección positiva CD34+	Mayor celularidad CD34+
Tipo profilaxis de la EICH	No profilaxis > CsA o MTX > CsA+MTX > DLT
Cumplimiento profilaxis	No adm dosis previstas
Medidas aislamiento	Aislamiento LAF
Descontaminación intestinal	Ninguna > selectiva > total

PREVENCIÓN DEL EICH

- **Selección del donante** → más compatible posible
- **Inmunosupresión:**
 - Monoterapia: mtx, CsA, ciclofosfamida
 - Combinación inmunosupresores (tratamiento de elección): CsA+MTX, CsA+MMF, CsA+pdn
- **DLT:** método más efectivo para reducir la incidencia y severidad de la EICH. Uso limitado por mayor incidencia de fallo de implante y recidivas.

■ No profilaxis > CsA o MTX > **CsA+MTX** > DLT

CsA + MTX	CsA + MTX + PDN
CsA + PDN	Tacrolimus + MTX
CsA + DLT	Tacrolimus + mini-MTX
CsA + DLT + PDN	CsA + MMF

PREVENCIÓN DEL EICH

CICLOSPORINA											
CSA IV (mg c/12h) en 1-2 h	150	Desde DIA	*****	a DIA:	03-ene-00						
CSA IV (mg c/12h)	90	En 1-2 h	desde DIA:	04-ene-00	hasta nueva orden						
Sulmetín IV cada 12h	1 vial	a iniciar día	*****	y seguir hasta nueva orden							
METOTREXATO IV (mg/dosis)											
Día +1:	01-ene-00	25	Día +6:	06-ene-00	17	(consultar antes)					
Día +3:	03-ene-00	17	Día +11:	11-ene-00	17	(si MD) (consultar antes)					
Rescate ácido folínico: ver pauta en hoja adjunta											
Firma Médico											
Nº Col.											
Fecha:											
Nota: en caso de modificar el 1er día de QT, comunicar a farmacia.											

EICH AGUDA: CLÍNICA

Cutánea	<ul style="list-style-type: none">• Eritema maculopapuloso sobretudo en: palmas, plantas, orejas, mejillas, cuello, muslos y tronco. En casos graves: descamación, ampollas y necrosis.• DD con toxicodermia por QT o ATB, infección estafilocócica.
Hepática	<ul style="list-style-type: none">• Colestasis (aumento BR y fosfatas alcalina).• DD con EVOH, sepsis, toxicidad CsA, hepatitis.
Intestinal	<ul style="list-style-type: none">• Forma distal: diarrea intensa, rectorragias, dolor cólico, íleo.• Forma proximal: anorexia, nauseas, vómitos, intolerancia alimentaria.• DD con toxicidad por QT +RT e infección.

EICH AGUDA: CLÍNICA

STAGE	SKIN [#]	GUT	LIVER
1	Maculopapular rash on < 25% of BSA	Diarrhea = 500 – 1000 mL/day, or persistent nausea	Bilirubin = 2-3 mg/dL
2	Maculopapular rash on 25-50% BSA	Diarrhea = 1001 – 1500 mL/day	Bilirubin = 3-6 mg/dL
3	> 50% Generalized erythroderma	Diarrhea > 1500 mL/day	Bilirubin = 6-15 mg/dL
4	Desquamation and bullae	Severe diarrhea with abdominal pain ± ileus	Bilirubin > 15 mg/dL

BSA = body surface area; [#] Use rule of nines to determine extent of rash

OVERALL GRADE	Skin (stage)	Gut (stage)	Liver (stage)
I (mild)	1-2	0	0
II (moderate)	1-3	1	1
III (severe)	2-3	2-3	2-3
IV (life-threatening)	2-4	2-4	2-4

EICH AGUDA: CLÍNICA

Día +33: EICH cutáneo grado III (biopsia positiva). Tratamiento: Prednisona 1mg/kg/12h => Buena respuesta inicial

Día +39: Diarreas acuosas + retortijones a nivel abdominal => coprocultivo

Día +41: Empeoramiento del cuadro: incremento diarreas + náuseas + dolor epigástrico

**SOSPECHA DE EICH
INTESTINAL**

SOSPECHA DE EICH

Pruebas:

Coprocultivo (pendiente)

Endoscopia digestiva + Biopsia (pendiente)

La exploración endoscópica muestra que, en todo el colon, desde la ampolla rectal y en los 20 cm de íleo distal explorados, la mucosa presenta de forma continua un aspecto eritematoso, con patrón vascular borrado y ulceraciones superficiales con fibrina.

Se decide ingreso en sala de hematología pendiente de resultado de la biopsia.

TRATAMIENTO AL INGRESO

Dieta famis

Suero glucosado 10% 500ml c/12h

Cloruro potásico 10mEq c/12h

Suero Fisiológico 500ml c/8h

Balance de Fluidos

Hidratación

Ciclosporina 15mg c/12h iv

Metilprednisona 50mg c/12h iv

Sulfato magnesio 1.5g c/12h iv

Tratamiento

Inmunosupresor

Posaconazol 200mg c/8h vo

Pentamidina 300mg c/28 días

Profilaxis infecciones

Ac. Fólico 10mg c/24h vo

Profilaxis Anemia megaloblástica

Citalopram 20mg c/24h vo

Lorazepam 1mg 1+1-2

Trazodona 100mg c/24h noche vo

Tratamiento

depresión/ansiedad

Ranitidina 50mg c/6h iv

Paracetamol 1g c/8h sp

Metoclopramida 10mg c/8h iv si precisa

Tratamiento de soporte

Control del dolor

ANALÍTICA AL INGRESO

BIOQUÍMICA GENERAL	RESULTADO
Proteína C reactiva (PCR)	3.89 mg/dL
Glucosa	187 mg/dL
BUN	16 mg/dL
Creatinina	0.48 mg/mL
Acido Úrico	1.2 mg/dL
Colesterol total	171 mg/dL
Triglicéridos	404 mg/dL
ASAT	19 UI/L
ALAT	31 UI/L
GGT	42 UI/L
Bilirrubina total	1.3 mg/dL
Fosfatasa alcalina	82 mg/dL
Proteínas totales	40 g/dL
Albúmina	27 g/L
Sodio	133 mEq/L
Potasio	5.3 mEq/L
Cloro	97 mEq/L
Calcio	6.1 mg/dL
Fósforo	2.2 mg/dL

=Inflamación

=Corticoides

=Ciclosporina

=Desnutrición

HEMATIMETRIA	RESULTADO
Recuento Leucocitos	$1.67 \cdot 10^9/L$
Recuento hematíes	$3.26 \cdot 10^{12}/L$
Hemoglobina (Hb)	106 g/L
Hematocrito (Hct)	0.32 L/L
VCM	96.6 fL
HCM	32.6 pg
Recuento plaquetas	$110 \cdot 10^9/L$
Neutrófilos Abs.	$1.4 \cdot 10^9/L$
Linfocitos Abs.	$0.2 \cdot 10^9/L$

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL EICH

Si sólo afectación cutánea y <25%	Corticoides tópicos
Si progresión o grado mayor	Metilprednisona 1mg/kg/12h y reducción progresiva. Incrementar la dosis de ciclosporina hasta alcanzar niveles superiores a los que si estaban en descenso.
En EICH intestinal	Budesonida En el 40-50% se consigue una respuesta completa. Dosis mayores se asocian con un incremento de los efectos adversos (catabólicos, hiperglicemia, riesgo de infección).
Medidas de soporte	Piel grado III-IV: analgesia Intestinal: dieta fásica General: profilaxis de las infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.

La **respuesta al tratamiento de primera línea** es crucial pues se correlaciona con la **SUPERVIVENCIA**

EVOLUCIÓN

Dado que la paciente ya estaba en tratamiento con prednisona =>
se considera **EICH refractario a corticoides**

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

1. ENSAYO CLÍNICO

2. a) PENTOSTATINA (1,5 mg/kg IV c/24h x 3 días)
- b) ETANERCEPT (0,4 mg/kg SC(D max 25 mg) 2 días/sem (x4 sem) y continuar 1 vez/sem (x4 sem)
- c) TIMOGLOBULINA (1,25 mg/kg IV c/48h x 3-6 dosis)

3. Si EICH aguda sólo CUTÁNEA grado \geq II corticodependiente- > valorar tratamiento coadyuvante con PUVA

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

SECOND LINE THERAPY FOR STEROID-REFRACTORY GVHD MULTIPLE OPTIONS; NO "STANDARD"		
TREATMENT OF ACUTE GHVD	REGIMEN	COMMENTS
Alemtuzumab (Campath [®])	10 mg/day x 5 days	Limited case reports. CMV reactivation common.
ATG (Antithymocyte globulin)	10 – 15 mg/kg (horse) QOD x 7-14 days (if using the rabbit preparation use a dose of 1 - 1.5 mg/kg/dose)	CR + PR = 40%; highest rates in skin disease, less for liver or gut. Dismal survival; Infection a risk
Daclizumab (Zenapax [®]) Reference: Przepiorka D, et al. <i>Blood</i> 2000; 95:83 – 89	1 mg/kg/dose Day 1, 4, 8, 15, 22 (evaluated 2 different regimens - this one was associated with the best outcomes).	CR + PR = 47%; majority of patients received daclizumab in combination with another salvage therapy agent
Denileukin diftitox (Ontak [®]) Reference: Ho VT, et al. <i>Blood</i> 2004; 104:1224 - 6. Evaluated 3 different dose/schedules N = 30 overall; 18 patients on dose most successful dose level.	9 micrograms/kg IV Days 1, 3, 5, 15, 17, 19	Overall (for all evaluable patients in 3 dose/schedules): 33% CR, 38% PR; OR 71% (skin 44%, GI 56%, liver 25%. For dose level 2 (9 mcg/kg Day 1,3,5,15,17,19): 46% CR; 23% PR; OR 69%. Delayed responses seen (4/9 PR's → CR's)
Infliximab (Remicade [®]) Reference: Couriel D, et al. <i>Blood</i> 2004; 104:649 - 54. Evaluated 134 patients with GVHD retrospectively and identified 21 who received infliximab	10 mg/kg IV weekly x 4 doses (minimum)	Best responses seen in skin (50% CR; 10% PR; 30% NR/PD) and GI (67% CR, 8% PR; 25% NR/PD) GVHD; Poor response in liver GVHD (25% CR = 1 patient); 0 PR's; 75% NR/PD); Caution as very high incidence of invasive fungal infections noted by other workers [Marty FM, et al. <i>Blood</i> 2003; 102:2768 – 2776]. MD Anderson group found similar high incidence of 48% patients.
Mycophenolate mofetil (Cellcept [®]) Reference: Kim JG, et al. <i>Eur J Haematol</i> 2004; 73:56 - 61.	1.5 g - 2 g/day (increasing to 2 g/day in those not responding to 1.5g/day)	Studied both acute and chronic GVHD. CR seen in 15.4% patients; PR - 15.4%; Progression - 69.2%. Much better responses in chronic GVHD.
Additional agents being evaluated include: pentostatin (Nipent [®]), rabbit ATG (Thymoglobulin [®]); basiliximab (BMT 2002; 30:899 – 903); extracorporeal photopheresis; etanercept; and bortezomib.		
ST = steroids; PL = placebo; DAC = daclizumab; INF = infliximab; QOD = every other day; CR = complete response; PR = partial response; PD = progressive disease; NR = no response; OR = overall response; GI = gastrointestinal.		

Opción elegida : **PENTOSTATINA**

Análogo de las purinas (MA: antimetabólito) que inhibe la adenosina desaminasa. Esto provoca una reducción del metabolismo de las purinas y de la síntesis del DNA que provoca la muerte celular.

Nombre comercial: Nipent ®

Indicación aprobada (FDA):

Tratamiento de la Leucemia de Células Peludas.

Indicaciones no aprobadas:

Tratamiento de linfoma cutáneo de células T.

Leucemia linfocítica crónica.

EICH agudo y crónico.

Precauciones: No administrar en combinación con fludarabina, ya que puede provocar toxicidad pulmonar grave o fatal.

Opción elegida : **PENTOSTATINA**

Dosis en EICH

Agudo: 1.5mg/m² diario durante 3 días; puede repetirse la administración tras 2 semanas si es necesario.

Crónico: 4mg/m² cada 2 semanas por 12 dosis; a continuación 4mg/m² cada 3-4 semanas si se mantiene respuesta.

[La ficha técnica no contiene ajustes específicos según función renal]**

** Kintzel, 1995 (Lexi-comp's)

Clcr 46-60ml/min: 70% de la dosis

Clcr 31-45ml/min: 60% de la dosis

Clcr<30ml/min: considerar otras alternativas

Opción elegida : PENTOSTATINA

Debe hidratarse con 500-1000ml pre-infusión +- 500ml tras la infusión

Hoja de Prescripción

N.H.C. [REDACTED]	Paciente [REDACTED]	UNIDAD: G065	SERVICIO FAR
Edad 30	S.C.: 1.56	Peso: 53	Altura: 165
Clasificación: LC Protocolo: PENTOSTATINA			

HIDRATACION:

SGS1000

Inicio: //

Días: 1

1000 mL SGS.

Fechas de tratamiento: 6/03/2009; 7/03/2009; 8/03/2009

QUIMIOTERAPIA

Medicamento	Dosis	Recipiente	Via	Admón.	Frecuencia	Inicio	Duración
PENTOSTATINA	2.4 mg	SF50	IV	30 MIN	C/15 D	6/03/2009	3
Fecha actual	6/03/2009; 7/03/2009; 8/03/2009						
Fecha prescrite	6/03/2009; 7/03/2009; 8/03/2009						

Diluir en 25-50ml de SF o SG5%

Administrar IV en infusión de 20-30min o en bolus IV de 5 min

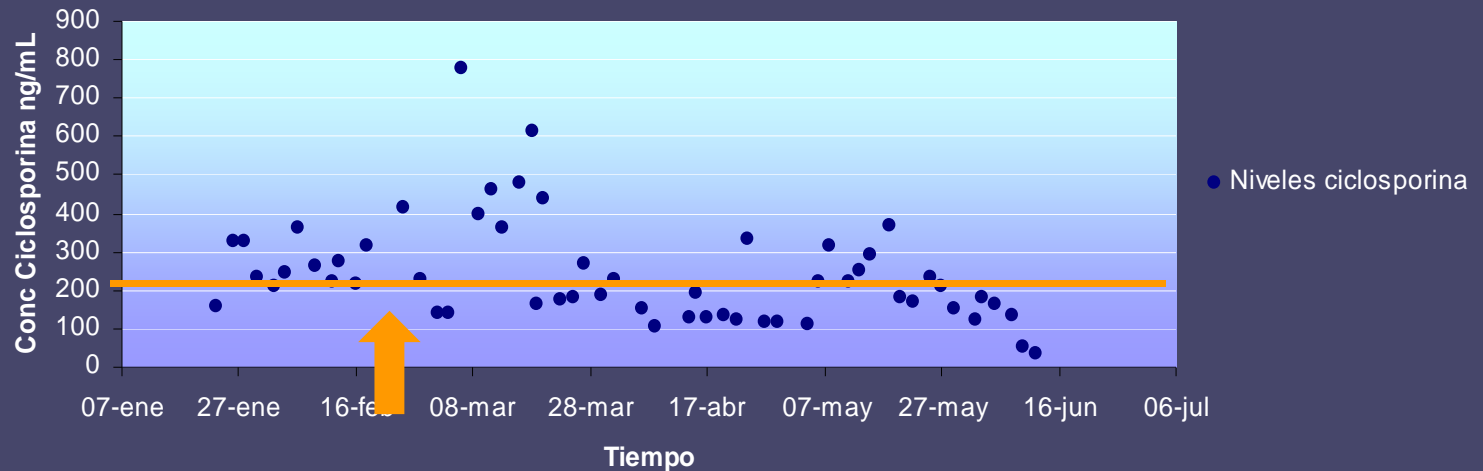
ADEMÁS...

Terapia conservadora:

Inicialmente se mantiene la pauta de corticoides

Ciclosporina:

Ajustar la dosis para alcanzar niveles $> 200\text{ng/mL}$



Ciclosporina

Inmunosupresor: ↓ la respuesta inmune celular, inhibiendo la producción de linfocitos T.

Indicación: prevenir el rechazo del injerto en TMO y profilaxis y tratamiento del EICH.

Dosis: monitorizar según niveles

Precauciones:

Metabolismo hepático: CyP450 → INTERACCIONES!!

Alteraciones electrolíticas:

Hipomagnesemia: administrar suplementos de Mg

Hiperkalemia: controlar niveles de K

Toxicidad hepática y renal → monitorización de creatinina y enzimas hepáticas

Hipertrigliceridemia: controlar niveles de lípidos en sangre

Y ahora qué?

DÍA 9 POST-INGRESO

- Se inicia **pauta descendiente de Metilprednisolona**
 - Metilprednisona 50mg c/12h (x 9 días)
 - Metilprednisona 50-0-30mg (x 3 días)
 - Metilprednisona 50-0-20mg (x3 días)
 - Metilprednisona 50mg c/24h (fin de la pauta descendiente)
- Se añade **Beclometasona 2mg c/6h vo**
 - La utilización de corticoides tópicos se ha propuesto como parte de la terapia, ya que al no absorberse se evitan o minimizan los efectos adversos asociados a la terapia sistémica (como supresión adrenal)
 - Opciones:
 - Budesonida 3mg c/8h
 - Beclometasona 2mg c/6h

TRATAMIENTO DE TERCERA LINEA

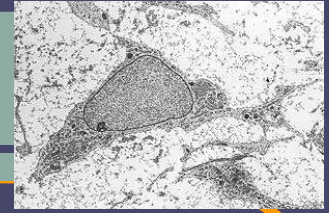
Se discutirá cada caso individualmente.

Opciones: tacrolimus, MMF, metilprednisolona a dosis altas (pulsoterapia), PUVA

En este caso, el equipo médico, decidió reanudar la terapia con corticoides con una pauta más agresiva (pulsoterapia). Se inició metilprednisona a dosis altas: 1.5g c/24h durante 3 días seguida de una pauta de descenso

08/04/09	Metilprednisona 1.5g c/24h iv
11/04/09	Metilprednisona 750mg c/24h iv
14/04/09	Metilprednisona 375 c/24h iv
17/04/09	Metilprednisona 150mg c/24h iv
19/04/09	Metilprednisona 100mg c/24h iv

UNA VEZ ACABADAS LAS OPCIONES...



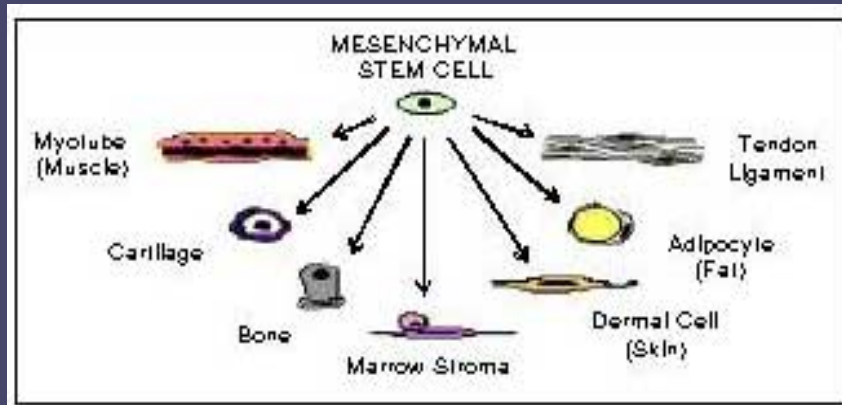
Se decide administrar Células Mesenquimales (ensayo clínico a punto de empezar) → **USO COMPASIVO**

Se sigue el procedimiento establecido según la Clínica Universitaria de Navarra para obtener las células. Se extraen las células del donante HLA compatible y se expanden para obtener las células mesenquimales alogénicas in vitro.

Administración IV en DU = $1-2 * 10^6$ cel/ Kg de peso

- La paciente recibió 2 infusiones:
 - 5 de junio
 - 16 de junio

MSC (mesenchymal Stem Cells): células de médula ósea pluripotenciales capaces de diferenciarse hacia tejidos de origen mesenquimal; además proporcionan soporte para el crecimiento de progenitores hematopoyéticos y facilitan su injerto.



Porqué células mesenquimales?

Objetivo: regenerar las células dañadas por el EICH.

-No se conoce el mecanismo de acción pero...

-In vitro: efectos sobre las cél. T, cél. presentadoras de Ag, NK y Linfocitos B.

-Estas células podrían suprimir la respuesta de las Células T del donante a los aloantígenos del receptor (mecanismo desconocido) → reparación del órgano dañado



Ensayos clínicos para evaluar eficacia y seguridad y estudiar el mecanismo de acción

Estudio con 55 pacientes con EICH refractario a varias líneas de tratamiento → respuesta global 70% y 33 pacientes con remisión completa.

No se observaron efectos adversos graves.

TRATAMIENTO GLOBAL DEL PACIENTE CON EICH... NO OLVIDAR:

- Soporte nutricional (NPT)
- Control del dolor
- Control sintomático de las diarreas

SOPORTE NUTRICIONAL

- Indicación:
 - EICH: Diarreas → mala absorción + pérdidas → NPT
 - Cálculo requerimientos:
 - Metab. Basal (HB): 1313 Kcal
 - F. estrés → **≈1700 Kcal**
 - CICr normal: N no restringido inicialmente
 - Lípidos restringidos por trigliceridemia elevada.
- {
- Inicio: 2 días post ingreso por dieta absoluta
 - Duración: 3 meses (intervalos stop por ingesta oral de la paciente)



Problemas planteados durante el seguimiento con NPT:

● Hiperglicemia

- dism. Aporte Glucosa y adm de insulina → control



● Hipertrigliceridemia (>400mg/dL)

- Tto inmunosupresor con Ciclosporina: dism de los Lipidos al mínimo (20g / semana)
- Adición de Carnitina 1g/día a la NPT



● Sd. Refeeding

- Al inicio de la NPT se añade Fosfato hasta conseguir normalizar los niveles
 - Fosfato en forma de Glicerofosfato → mayor asimilación



● Hipocinquemia

- diarreas → pérdida de zinc
 - aporte de 153 mmol/48h hasta estabilización de niveles y diarreas



CONTROL DE DIARREAS Y DOLOR ABDOMINAL

- **Octreotide 100mcg/8h iv**
 - Análogo de la Somatostatina que actúa inhibiendo la secreción de hormonas gástricas y pancreáticas → dism. de diarreas (no indicado)
- **Butilescopolamina 20mg/8h sp**
 - Antiespasmódico: Control del dolor abdominal
- **Tanagel: extracto de belladona + opio + tanato de gelatina**
 - Tanino se combina con sustancias mucilaginosas y absorbiendo los componentes irritativos que aumentan la diarrea
 - Gelatina protege las paredes del intestino
 - Opio: analgésico y relajante de la musculatura lisa
 - Belladona: antiespasmódico

RESOLUCIÓN DEL CASO

- La paciente presenta múltiples complicaciones:
 - Continuas rectorragias (descompensaciones HD => ingreso UCI)
 - TAC abdominal + ascitis
 - Sospecha de enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH)
 - Día +130: brote de EICH cutáneo grado IV sin respuesta a corticoides
 - Empeoramiento de la función renal
 - Bilirrubina >20mg/dl => probable EICH hepática

Deterioro progresivo del estado general con fallo multiorgánico y exitus

TRATAMIENTO DEL EICH AGUDO REFRACTARIO A CORTICOIDES

MUCHAS GRACIAS !!!