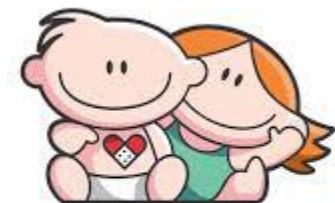


COMPLICACIONES HEPATICAS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS EN TCPH

Hospital de Pediatría J.P.Garrahan

Unidad de Trasplante de Medula Ósea

Dra. Analía Julia



Hospital de Pediatría
Garrahan

VORICONAZOL

- ❖ Fármaco anti fúngico del grupo de los derivados triazólicos
- ❖ Droga de metabolismo hepático
- ❖ Se metaboliza a través de isoenzimas del citocromo P450
- ❖ hepatitis clínica , colestasis, . En su mayoría son reacciones hepáticas transitorias , que retrogradan con la suspensión del fármaco. El fallo hepático fulminante es raro
- ❖ Dosajes mayores a 6000 mcg/ml asociados a toxicidad
- ❖ Evaluación analítica de la función hepática semanal durante el primer mes y luego mensual

- ❖ En la última década hubo un cambio en la epidemiología de las IFI con mayor incidencia de hongos filamentosos, lo que obligó a partir del año 2014 a realizar un cambio en la profilaxis anti fúngica
- ❖ Día +1 post TCPH: inicio de voriconazol 8 mg/kg/dosis VO/EV
- ❖ Dosaje entre el 4-5 día rango entre 1000 -2000 ng/ml
- ❖ El tiempo de profilaxis : en profilaxis secundaria, una vez suspendida la inmunosupresión con imágenes de control o hasta el día +100 post TCPH en profilaxis primaria

METOTREXATO

- ❖ Anti metabolito que inhibe la replicación del ADN al interferir en la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato por inhibición de la tetrahidroreductasa
- ❖ Su acción inmunosupresora depende de su acción sobre la replicación y activación de los linfocitos T.
- ❖ En dosis bajas se elimina por vía renal, mientras que en dosis altas es metabolizado en el hígado
- ❖ Tiene toxicidad hematológica, hepática y renal, pudiendo además producir mucositis

- ❖ Prevención de EICH asociado al uso de inhibidor de calcineurina
El esquema clásico de administración ,es de cuatro dosis, 10 mg/m² el día +1 +3, +6 y +11. Se administran rescates de leucovorina al día siguiente en tres dosis fin de evitar efectos tóxicos , sin perder el efecto deseado.
- ❖ Control de hepatograma y función renal ,el día de la administración y al día siguiente

□ Tabla ajuste de dosis del metotrexato

		DOSIS (%)
BILIRRUBINA(mg/dl)		
<2.0		100
2.1-3.0		50
3.1-5		25
> 5		0
CREATININA(mg/dl)		
<1.5		100
1.5-1.7		75
1.8-2		50
> 2		0

NUTRICION PARENTERAL TOTAL

- ❖ Utilizada en los periodos de mucositis grave
- ❖ A la carta, 3 : 1 , adecuada relación entre lípidos , proteínas e hidratos de carbono , evitar sobrecarga calórica
- ❖ Periodos cortos de tiempo (mas de 2 semanas de uso aumenta exponencialmente la coletasis)
- ❖ Introducción de alimentación enteral precoz
- ❖ Ciclado para prevenir toxicidad

- ❖ Colestasis , es mas frecuente en niños que en adultos
- ❖ Asociado al uso prolongado
- ❖ Produce una alteración en la secreción biliar , con afección del aclaramiento de ácidos biliares , produciendo un aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina
- ❖ Ayuno favorece la translocación bacteriana, produciendo daño hepático directo y estimulando la síntesis de ácidos biliares. Enlentecimiento del flujo biliar predisponiendo a cálculos y barro biliar
- ❖ Toxicidad en relación a los lípidos , con alteraciones en los macrófagos hepáticos, bloqueo de la capacidad hepática para la movilización de lípidos

❑ **PATOGENIA MULTIFACTORIAL**


- ❖ Al suspender la NPT se produce una mejoría del compromiso hepático

 Recordar shock , sepsis, hipoxia pueden empeorar el compromiso hepático

EVOH

- ❖ Toxicidad hepática relacionada al acondicionamiento
- ❖ Acumulo de metabolitos tóxicos producto de la metabolización de agentes quimioterapicos por el sistema enzimático del citocromo P 450 con insuficiente metabolización por déficit en el sistemas enzimático del glutatión (busulfan , ICT,Cy)
- ❖ Lesión en células endoteliales sinusoidales y de los hepatocitos , congestión sinusoidal
- ❖ Activación de células endoteliales , alteración de su morfología , generación de gaps con paso de hematíes, leucocitos , detritus celulares → Estado protrombotico (activación de la cascada de la coagulación,microtrombosis y depósitos de fibrina en vénulas hepáticas)
- ❖ Obstrucción progresiva de la luz sinusoidal con hipertensión portal , necrosis centro lobular
- ❖ Incidencia en pediatría promedio 20%

Factores de riesgo

- ❖ Donante no relacionado
 - ❖ Altas dosis de quimioterapia en TCPH autologos
 - ❖ Busulfan , ICT,Cy
 - ❖ Regímenes de acondicionamiento mieloablativos
 - ❖ Segundo TCPH
 - ❖ Enfermedad hepática previa
 - ❖ Talasemias , osteopetrosis, drepanocitosis, Sme Griscelli,linfocitosis fliar
 - ❖ Sobrecarga de hierro hepático
- 

EBMT criteria for diagnosis and severity of SOS/VOD in children
S Corbacioglu et al

Table 2. EBMT diagnostic criteria for hepatic SOS/VOD in children

- No limitation for time of onset of SOS/VOD

The presence of two or more of the following^a

- Unexplained consumptive and transfusion-refractory thrombocytopenia^b
- Otherwise unexplained weight gain on three consecutive days despite the use of diuretics or a weight gain > 5% above baseline value
- ^cHepatomegaly (best if confirmed by imaging) above baseline value
- ^cAscites (best if confirmed by imaging) above baseline value
- Rising bilirubin from a baseline value on 3 consecutive days or bilirubin \geq 2 mg/dL within 72 h

Abbreviations: CT = computed tomography; HCT = hematopoietic cell transplantation; MRI = magnetic resonance imaging; SOS/VOD = sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease; US = ultrasonography. ^aWith the exclusion of other potential differential diagnoses. ^b \geq 1 weight-adjusted platelet substitution/day to maintain institutional transfusion guidelines. ^cSuggested: imaging (US, CT or MRI) immediately before HCT to determine baseline value for both hepatomegaly and ascites.

Corbacioglu S et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2018 Feb;53(2):138-145

Criterios diagnósticos para pacientes pediátricos :

- ❑ En cualquier momento post TCPH , presencia de dos o mas de los siguientes (EVOH tardía 15-20% mas allá del día +30)
- ❖ Refractoriedad a las transfusiones de plaquetas
- ❖ Aumento de peso no justificado en tres días consecutivos > al 5 % a pesar del uso de diuréticos
- ❖ Hepatomegalia confirmada por ecografía
- ❖ Ascitis confirmada por ecografía
- ❖ Aumento de bilirrubina con respecto a valores basales en tres días consecutivos (Incidencia de EVOH anictérica 30% en pacientes pediátricos)

Profilaxis de EVOH

- ❖ Quelacion previa en caso de sobrecarga de hierro
- ❖ Demorar el TCPH en caso de hepatitis aguda
- ❖ Utilizar busulfan EV , TBI fraccionada, cambiar Cy por fludarabina , acondicionamientos de menor toxicidad
- ❖ Heparina sódica 100 U/k/dia en infusión continua hasta el día +21 (bajo nivel de evidencia)
- ❖ Ac ursodesoxicólico 5-10 mg/k/dosis c/8 hs VO (moderado nivel de evidencia)
- ❖ Defibrotide (alto nivel de evidencia en pediatría)
Profibrinolítico , antitrombótico, antiinflamatorio, protector de endotelio vascular



EBMT criteria for grading the severity of suspected hepatic SOS/VOD in children^a

CTCAE	Mild 1	Moderate 2	Severe 3	Very severe MOD/MOF 4
LFT ^b (ALT, AST, GLDH)	≤2 × normal	>2 and ≤5 × normal		>5
Persistent RT ^b	<3 days	3–7 days		>7 days
Bilirubin (mg/dL) ^{b, c}		<2		≥2
Bilirubin (μmol/L)		<34		≥34
Ascites ^b	Minimal	Moderate		Necessity for paracentesis (external drainage)
Bilirubin kinetics				Doubling within 48 h
Coagulation	Normal	Normal	Impaired coagulation	Impaired coagulation with need for replacement of coagulation factors
Renal function GFR (mL/min)	89–60	59–30	29–15	<15 (renal failure)
Pulmonary function (oxygen requirement)	<2 L/min	>2 L/min		Invasive pulmonary ventilation (including CPAP)
CNS	Normal	Normal	Normal	New onset cognitive impairment

Abbreviations: ALT=alanine transaminase; AST=aspartate transaminase; CNS=central nervous system; CPAP=continuous positive airway pressure; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; GFR=glomerular filtration rate; GLDH=glutamate dehydrogenase; LFT=liver function test; MOD/MOF=multi-organ dysfunction/multi-organ failure; RT=refractory thrombocytopenia; SOS/VOD, sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease.

^aIf patient fulfills criteria in different categories they must be classified in the most severe category. In addition, the kinetics of the evolution of cumulative symptoms within 48 h predicts severe disease.

^bPresence of ≥2 of these criteria qualifies for an upgrade to CTCAE level 4 (very severe SOS/VOD).

^cExcluding pre-existent hyperbilirubinemia due to primary disease.

EVOH severa

- ➔ Plaquetopenia refractaria > de 7 días
- ➔ Bilirrubina >2mg/d. Transaminasas > 5 VN
- ➔ Ascitis con requerimiento de paracentesis
- ➔ coagulopatía

Tratamiento

- ❖ Restricción hídrica, diuréticos , analgésicos
- ❖ Defibrotide 25 mg/k/días c/ 6 hs EV durante 14 -21 días

Leve
Auto limitada
Falla multiorganico



Hospital de Pediatría
Garrahan

MUCHAS GRACIAS