

MEDICAMENTOS HEPATOTOXICOS DE USO FRECUENTE EN TCPH

24 DE MAYO DE 2019

Sociedad Argentina de Hematología

Farm. Miguel A Frau
mfrau@fundaleu.org.ar

¿QUÉ ES TCPH?

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Procedimiento en el cual estas células precursoras son infundidas para restaurar la función de la médula ósea, que puede estar parcial o completamente afectada debido a enfermedades propias de la misma o como consecuencia de una alteración secundaria, incluyendo la aplasia medular ocasionada por altas dosis de quimioterapia o radioterapia administradas para erradicar una neoplasia maligna antes del trasplante.

TIPOS DE TRASPLANTES

- *SEGÚN EL TIPO DE DONANTE*
- *AUTÓLOGO : Las CPH son del propio paciente, obtenidos antes de administrar las altas dosis de quimio/radioterapia.*
- *SINGÉNICO: Realizado con hermanos gemelos univitelinos.*
- *ALOGENICO: Distinto a un gemelo univitelino*
- *Donante relacionado histoidéntico (DR)*
- *Donante relacionado haploidéntico (DH): comparte al menos un haplotipo.*
- *Donante no Relacionado (DNR): obtenidos a partir de los distintos registros internacionales.*

Indicación de TCPH

- *Leucemia linfoblástica aguda (LAL)*
- *Leucemia mieloblástica aguda (LMA)*
- *Leucemia granulocítica crónica (LGC)*
- *Leucemia mieloide crónica (LMC)*
- *Leucemia linfática crónica (LLC)*
- *Linfomas Hodgkin y no Hodgkin*
- *Anemia aplásica adquirida (AAS)*
- *Síndromes mielodisplásicos (SMD)*
- *Mielofibrosis*
- *Mieloma múltiple (MM)*

ESQUEMAS DE
ACONDICIONAMIENTO SEGÚN
PATOLOGIAS.

Trasplante Autólogo

Linfomas

Esquema BEAM

BCNU (CARMUSTINA): 300mg/m² dia -7

ARA C (CITARABINA): 200mg/m² cada 12hs dia -6 al -3

VP 16 (ETOPOSIDO): 100mg/m² cada 12hs dia -6 al -3

MELFALAN: 140mg/m² dia -2

TRASPLANTE: día 0

Esquema BeEAM

BENDAMUSTINA: 180mg/m² dia -7 al -6

ETOPOSIDO: 200mg/m²/dia en 2hs dia -5 al-2

ARA C (CITARABINA): 400mg/m²/dia en 2hs día -5 al -2

MELFALAN: 140mg/m²/dia día -1

TRASPLANTE: día 0

Mieloma Múltiple

*MELFALAN: 200mg/m² día -2
Trasplante día 0*

*MELFALAN: 200mg/m² día -2
BORTEZOMID 1.3mg/m² día -1 y día +2
Trasplante día 0*

Leucemias Agudas

Esquema BUCY

Busulfan: 0.8mg/Kg cada 6hs día -7 al -4

Ciclofosfamida: 60mg/Kg/día día -3 al -2

Mesna 60mg/Kg/día día -3 al -2

Trasplante día 0

Leucemia Linfoblástica Aguda

TBI 3Gy/día día -7 al -5

Etopósido 30mg/kg/día día -4 al -3

Trasplante día 0

TBI: Irradiación Corporal Total

Aplasia Medular Severa

Fludarabina 30mg/m²/día día -7 al -4

Ciclofosfamida 60mg/Kg/día día -3 al -2

Mesna 60mg/Kg/día día -3 al -2

ATG 3.75mg/Kg/día día -3 al -1

Trasplante día 0

Trasplante alogénico Haploidéntico

Leucemia Linfoblástica Aguda

TBI 333cGy/día fraccionada en 2 dosis día -8 al -6

Fludarabina 30mg/m²/día días -5 al -2

Colecta del donante e infusión al paciente

Ciclofosfamida 50mg/Kg/día días +3 y +5

Tracrolimus 0.03mg/Kg/día luego según dosaje

Micofenolato 15mg/Kg cada 8hs (dosis Max 1000mg) cada 8hs

Leucemia Mieloide Aguda

Busulfan EV 0.8mg/Kg cada 6hs días -6 al -3

Fludarabina 30mg/m²/día días -5 al -2

Colecta del donante e infusión al paciente

Ciclofosfamida 50mg/Kg/día días +3 y +5

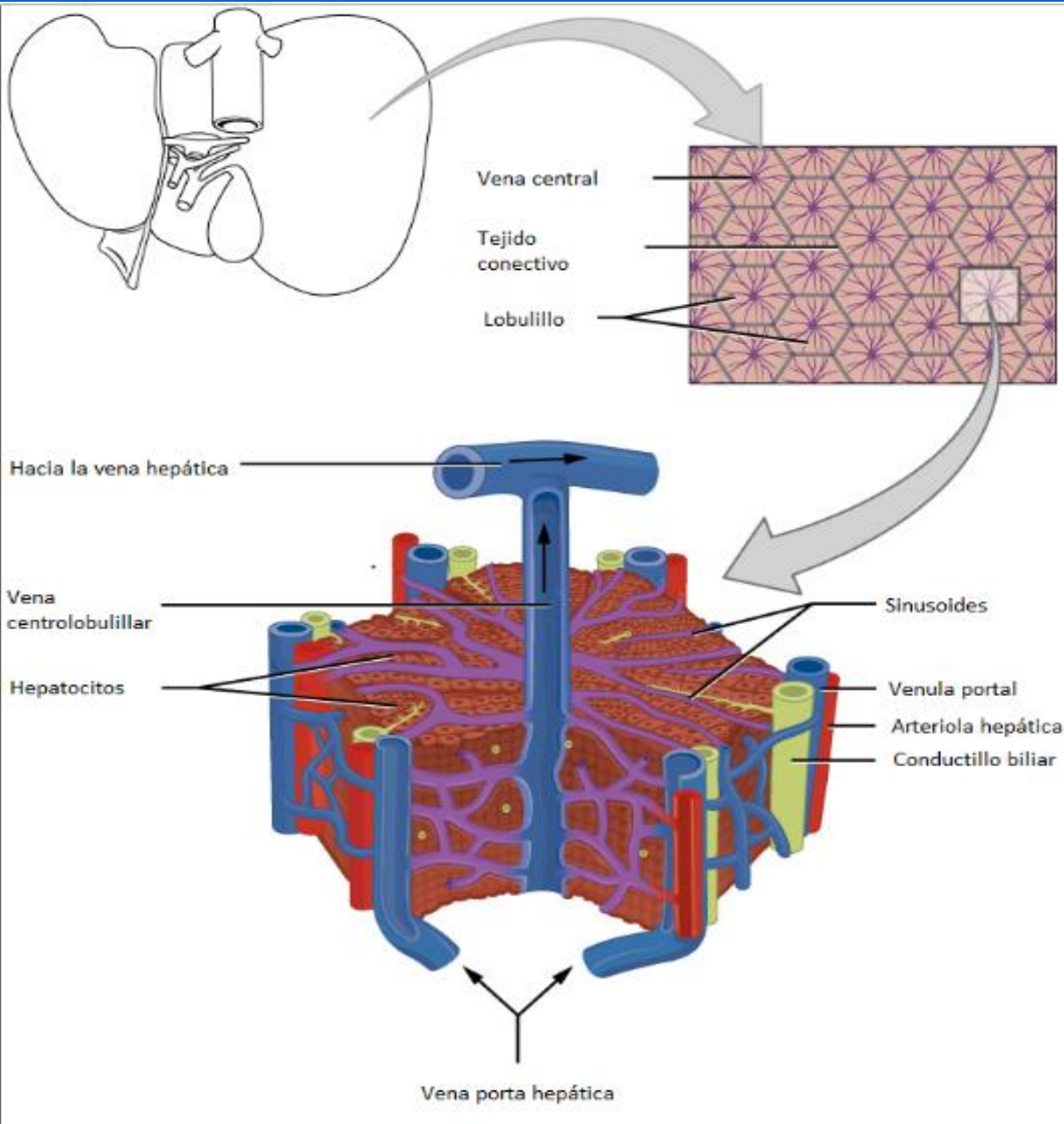
Tracrolimus 0.03mg/Kg/día luego según dosaje

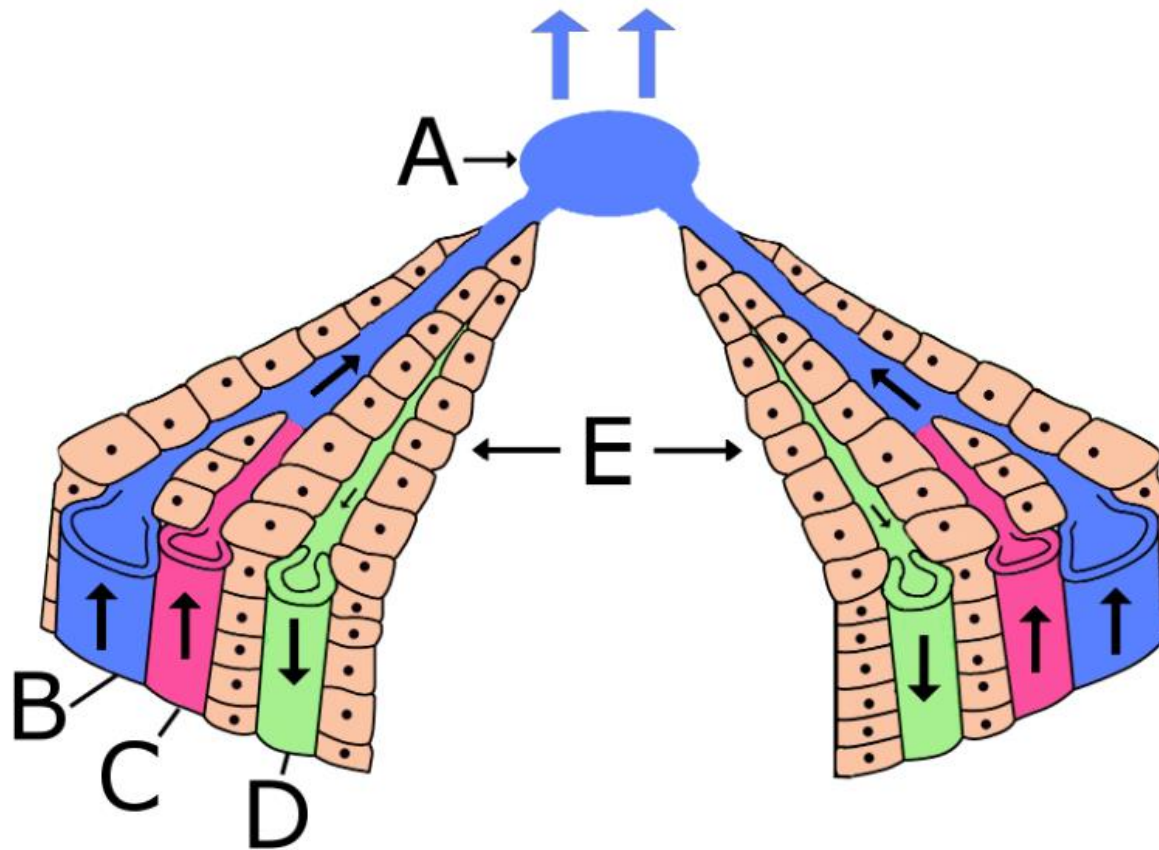
Micofenolato 15mg/Kg cada 8hs (dosis Max 1000mg) cada 8hs

EVOH

**ENFERMEDAD
VENOOCLUSIVA DEL HIGADO**

*Obstrucción de los pequeños vasos
sanguíneos en el hígado, no
afectando las venas grandes hepáticas
ni la vena cava inferior*





Estructura simplificada del lobulillo hepático: A. Vena centrolobulillar; B. Rama de la vena porta; C. Rama de la arteria hepática; D. Canalículo biliar; E. Hepatocitos.

- *Debido a que está bloqueada la salida de sangre del hígado, ésta se acumula en su interior. Entonces, esta acumulación (congestión) reduce la cantidad de sangre que entra en el hígado. Las células del hígado, al no recibir suficiente aporte de sangre (isquemia), quedan dañadas. Asimismo, la congestión hace que el hígado se llene de sangre y se agrande, y también causa el aumento de la presión en la vena porta (hipertensión portal). La hipertensión portal da lugar a dilatación y torsión (varices) de las venas en el esófago (varices esofágicas). El aumento de la presión en la vena porta y la congestión hepática llevan a la acumulación de líquido en el abdomen (ascitis). El bazo también tiende a aumentar de tamaño.*

Causas

- La ingestión de los alcaloides de la pirrolicidina, que se encuentran en las plantas de crotalaria y de senecio (utilizadas en Jamaica para hacer té)
- El uso de ciertos medicamentos que a veces tienen efectos tóxicos sobre el hígado, incluidas **Ciclofosfamida**, **Azatioprina** (utilizada para inhibir el sistema inmunitario), **Busulfan**, **Etoposido**, **Carmustina**, **Gemtuzumab**
- La radioterapia (utilizada para inhibir el sistema inmunitario antes del trasplante de médula ósea o de células madre)
- Una reacción después del trasplante de médula ósea o de células madre (enfermedad del injerto contra el huésped)

Síntomas

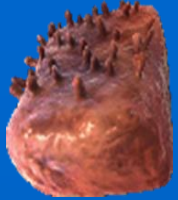
- *El hígado se agranda y está doloroso a la palpación (hepatomegalia).*
- *El abdomen se hincha a causa del líquido acumulado (ascitis).*
- *La piel y la parte blanca de los ojos se tornan amarillas, un trastorno denominado (ictericia).*

Diagnóstico

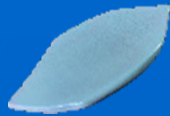
- *Se realizan análisis de sangre para comprobar la funcionalidad del hígado y si está dañado.*
- *El Ecodoppler suele confirmar el diagnóstico.*
- *Biopsia de hígado o la medición de la presión sanguínea en las venas hepáticas y la vena porta*

Tratamiento

- *El ácido ursodesoxicólico ayuda a prevenir la enfermedad veno-oclusiva después de un trasplante de médula ósea o de células madre.*
- *Se tratan los problemas derivados de la obstrucción de los vasos sanguíneos; por ejemplo, una dieta baja en sal (sodio) y el uso de diuréticos ayudan a evitar la acumulación de líquido en el abdomen.*
- *Defibrotide 25 mg/kg/d por 14 días. En casos severos.*



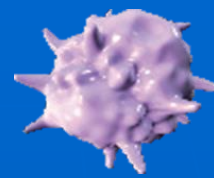
Hepatocito



células endoteliales



glóbulos rojos



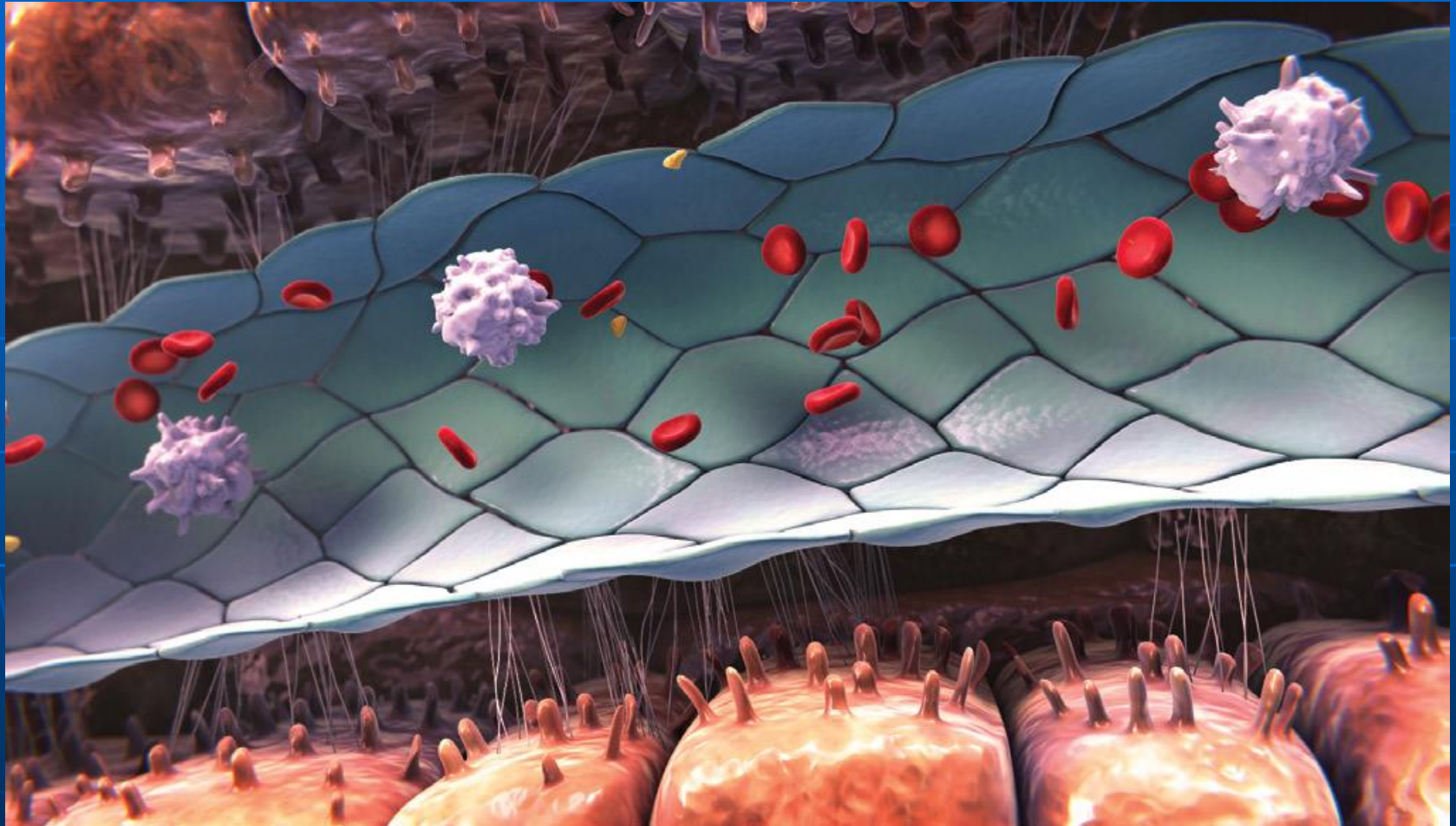
glóbulos blancos



plaquetas



matriz extracelular

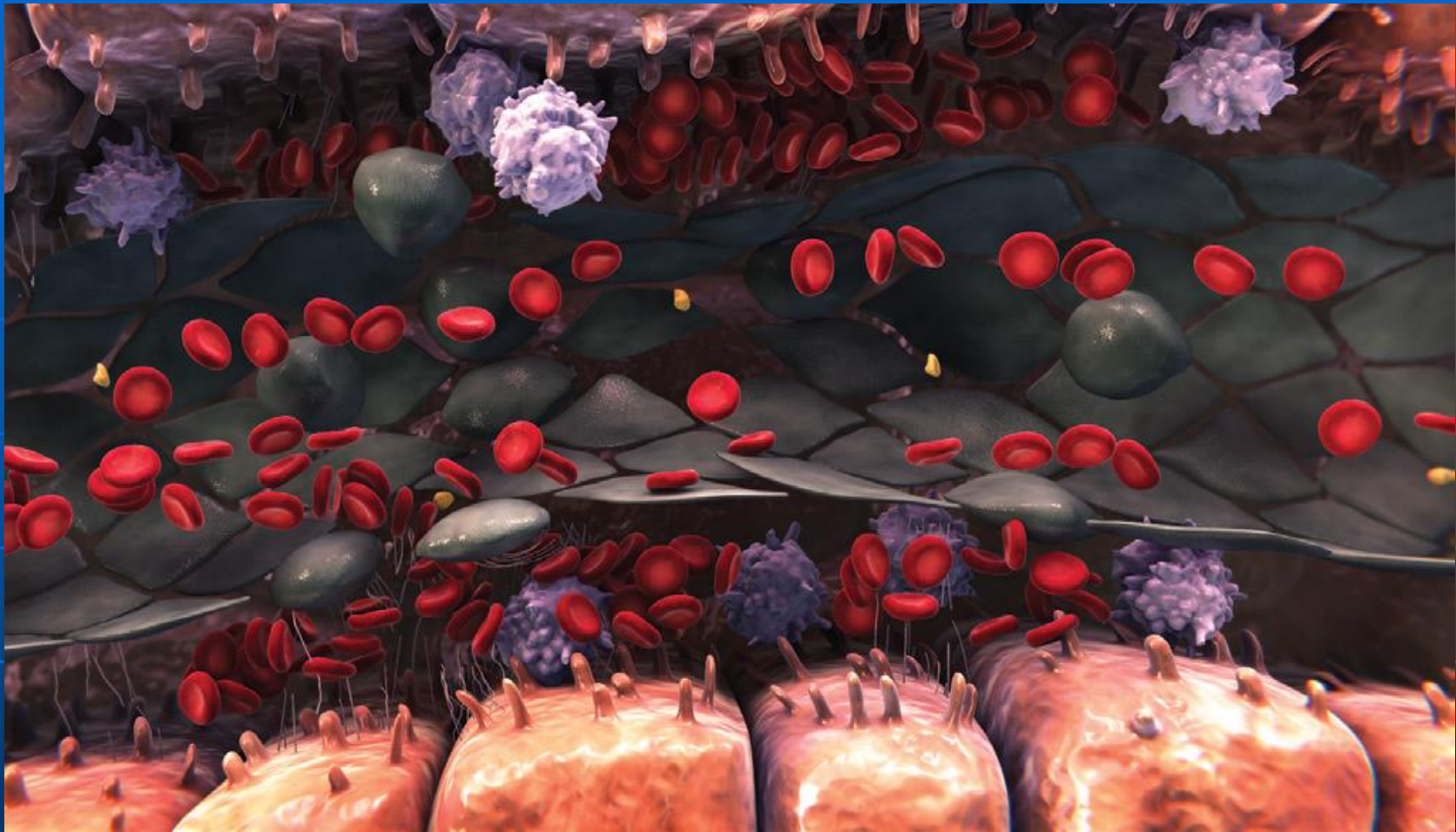


Las células endoteliales sinusoidales proporcionan una barrera entre la sangre y los hepatocitos y regulan la hemostasia, la permeabilidad, el tono vascular y las respuestas inmunitarias e inflamatorias.

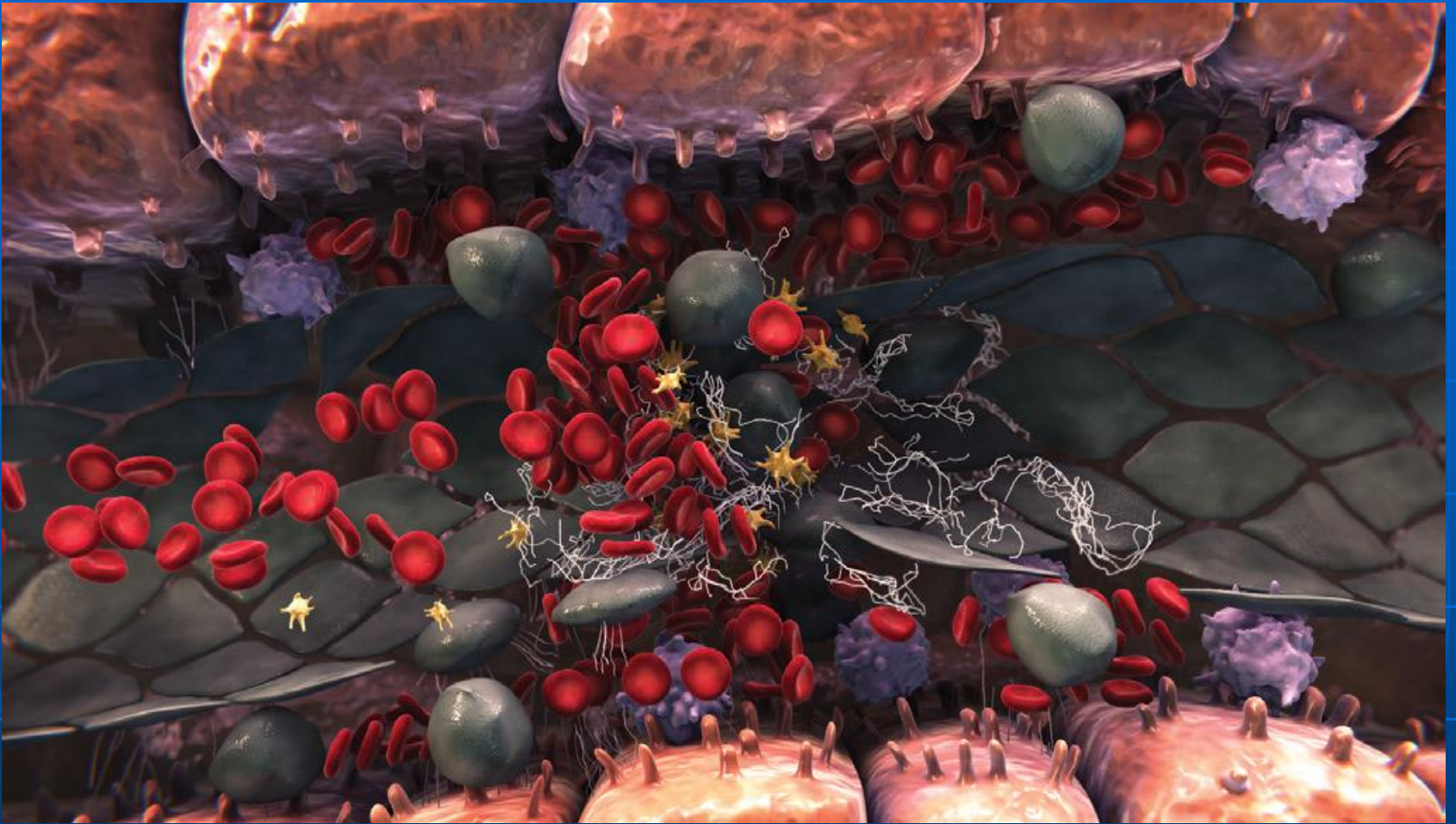
La acumulación de metabolitos tóxicos de los regímenes de acondicionamiento puede provocar daños en el endotelio sinusoidal.



La activación de las células endoteliales desencadena la expresión de citoquinas y moléculas de adhesión, activando las vías inflamatorias que causan daño endotelial adicional. Además, la liberación de la enzima heparanasa contribuye a la degradación de la matriz extracelular, la pérdida de la estructura del citoesqueleto y la formación de brechas entre la sinusoidal células endoteliales



Esta interrupción del endotelio permite que los glóbulos rojos, los leucocitos y los desechos celulares se muevan hacia el espacio de Disse. Esto puede conducir a un estrechamiento sinusoidal y disección de las células endoteliales, que pueden embolizar y contribuir al bloqueo sinusoidal



El daño celular endotelial sinusoidal también desencadena la expresión de múltiples factores que regulan la coagulación y la fibrinólisis. Todos estos eventos pueden conducir a un estado procoagulante e hipofibrinolítico, donde la deposición de fibrina, la formación de coágulos y el estrechamiento sinusoidal pueden causar más bloqueo. Esta interrupción sinusoidal puede estar asociada con la muerte celular de hepatocitos.

Factores de riesgo

- *Factores relacionados al trasplante: donante no relacionado, régimen de acondicionamiento mieloablativo, busulfán en altas dosis, altas dosis radioterapia corporal total (>12 Gy), segundo trasplante alogénico .*
- *Factores relacionados con el paciente y la enfermedad de base: edad avanzada, síndrome metabólico, mujeres que reciben noretisterona, enfermedad avanzada, talasemia, polimorfismo génicos.*
- *Factores hepáticos pre-TCPH: transaminasas >2,5 del límite superior normal, bilirrubina sérica > 1,5 del límite superior normal, cirrosis, hepatitis viral activa, radioterapia hepática o abdominal, sobrecarga de hierro*

Criterios de severidad del SOS en adultos (EBMT)

	Leve ^a	Moderado ^a	Severo	Muy severo DMO/FMO ^b
Tiempo desde el inicio de los síntomas ^c	>7 días	5-7 días	≤ 4 días	cualquier tiempo
Bilirrubina (mg/dl)	≥2 y <3	≥3 y <5	≥5 y <8	≥8
Cinética de la bilirrubina			Duplica el valor en 48 hs	
Transaminasas	≤ 2 del límite superior normal	>2 y ≤5 del límite máximo normal	>5 y ≤8 del límite máximo normal	> 8 del límite máximo normal
Ganancia de peso	< 5%	≥ 5% y < 10%	≥ 5% y < 10%	≥ 10%
Función renal	< 1,2 del basal al momento del trasplante	≥ 1,2 y < 1,5 del basal al momento del trasplante	≥ 1,5 y < 2 del basal al momento del trasplante	≥2 veces del basal u otros signos de DMO/FMO

Muchas gracias

Farm. Miguel A Frau
mfrau@fundaleu.org.ar