

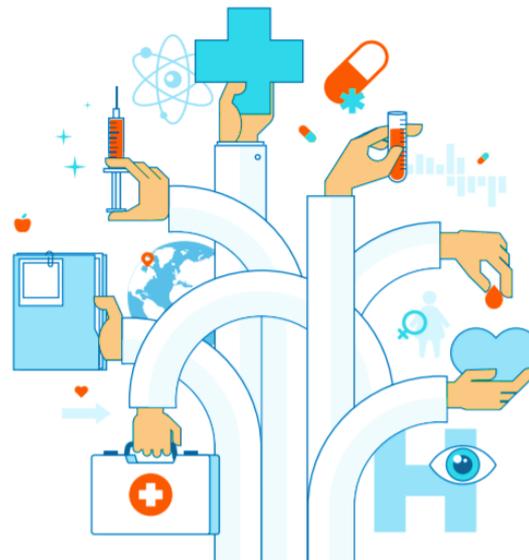
# COMPLICACIONES EN PACIENTE POSTRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO

**Sheila Clavijos Bautista**

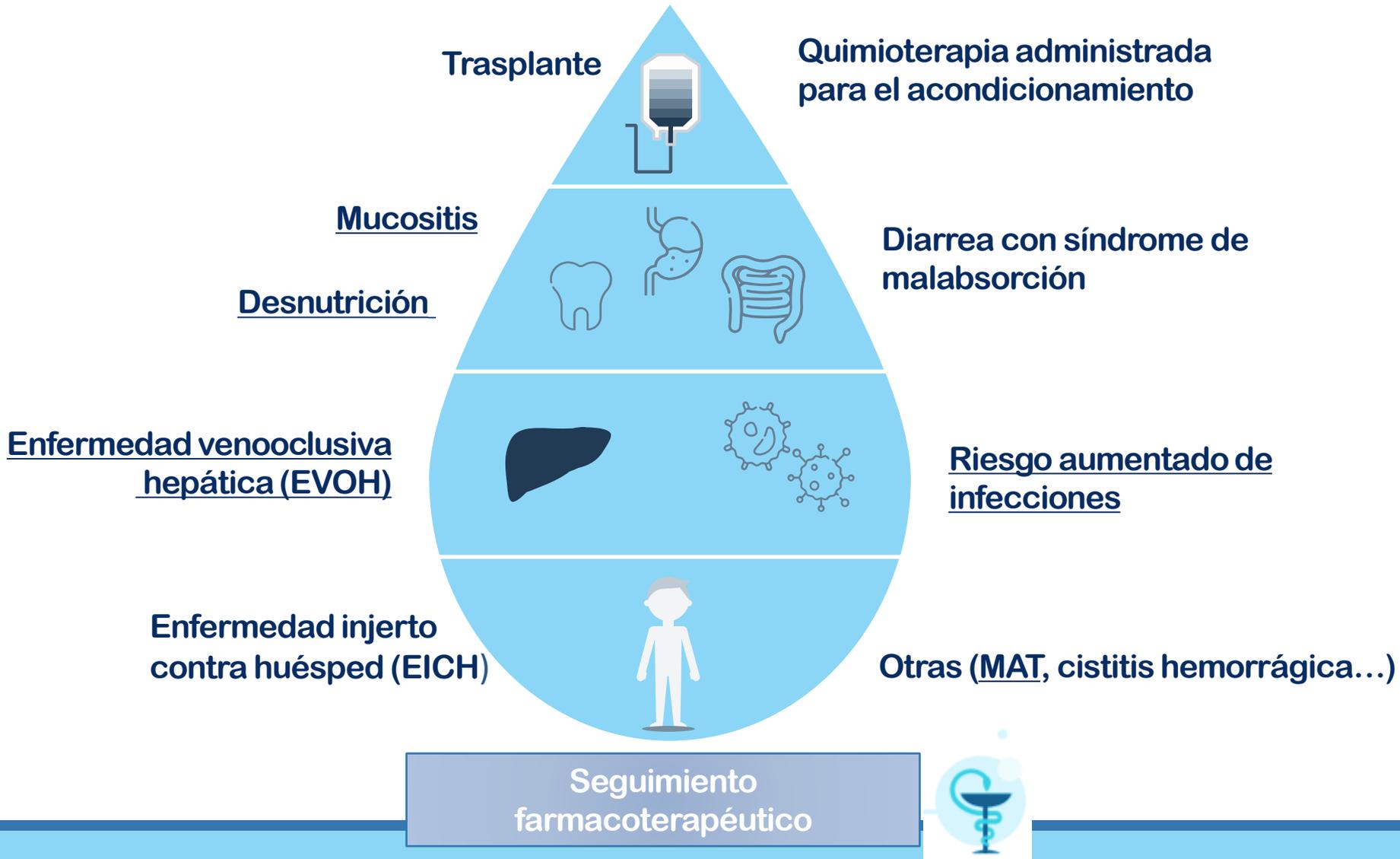
**Taida Rodríguez Martínez**

**Revisión: Dra. María Dolores Nájera Pérez**

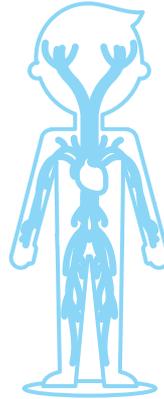
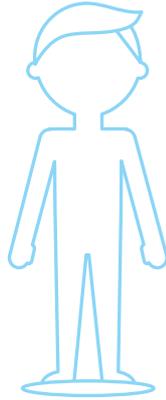
“Durante el seguimiento de este caso clínico se ha respetado el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce el deber de mantener el secreto profesional respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad asistencial, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.”



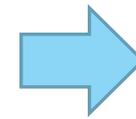
# COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO



# A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO



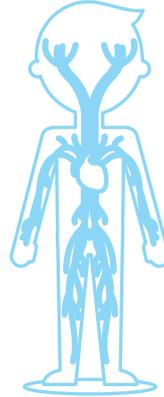
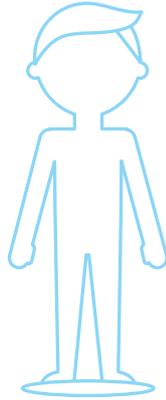
- Paciente varón de 40 años.
- **LINFOMA DE HODGKIN IIIA, IPI 3** en recaída post-TASPE que ingresa para realización de trasplante alogénico haploidéntico (TPH) en situación de 2ª respuesta completa tras tratamiento de rescate con **Brentuximab-ESHAP (Rituximab-Etopósido-Cisplatino-Metilprednisolona-Citarabina)**.



El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se recomienda para pacientes jóvenes en recaída post-TPH con enfermedad sensible al tratamiento de rescate

Donante y receptor son idénticos en un solo haplotipo (50 % idénticos)

# A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO



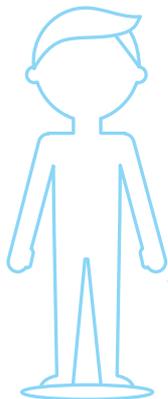
- **Diagnóstico principal:**

Linfoma de Hodgkin IIIA, IPI 3 en recaída post-TASPE en 2ª RC.

- **Diagnósticos secundarios :**

- Mucositis grado 3.
- Enfermedad venooclusiva hepática (EVOH).
- Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa).
- Infección fúngica diseminada.

# A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO



## 1.- Quimioterapia acondicionamiento

Afebril. Negativo para infecciones bacterianas,  
víricas o fúngicas.

	-6
	Ingreso
Glucosa (74-100 mg/dL)	83
Urea (13-43 mg/dL)	19
Cr (0,5-1,1 mg/dL)	0,5
GOT (8-30 U/L)	24
GPT (7-35 U/L)	20
GGT (1-38 U/L)	-
Na (136-145mEq/L)	140
K (3,5-5,1mEq/L)	3,9
Bilirrubina (0,3-1,2 mg/dL)	0,3
Alb (3,4-4,8 g/dL)	-
Hb (12,5-17 g/dL)	10,3
Plaquetas (135-400 x10 <sup>3</sup> /uL)	64,6



# 1.- Quimioterapia administrada para el acondicionamiento

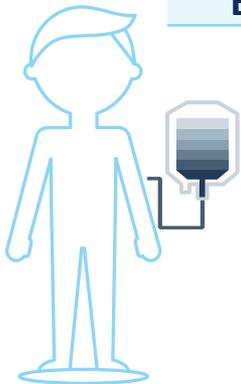
El paciente es sometido a acondicionamiento submieloablativo con **esquema FluBuCy** (fludarabina-ciclofosfamida-busulfán).

Peso real: 78 kg; Talla:178 cm; SC: 1,9 m<sup>2</sup>

## Quimioterapia de acondicionamiento

### (esquema Fludarabina-Ciclofosfamida-Busulfán)

<b>Fludarabina</b>	30 mg/m <sup>2</sup> (58 mg). Días -6 al -2
<b>Ciclofosfamida</b>	14,5 mg/kg (170 mg). Días -6, -5 50 mg/kg (3700 mg). Días +3, +4
<b>Busulfán</b>	3,2 mg/m <sup>2</sup> (240 mg). Días -4, -3



Otros tratamientos recibidos durante el acondicionamiento:

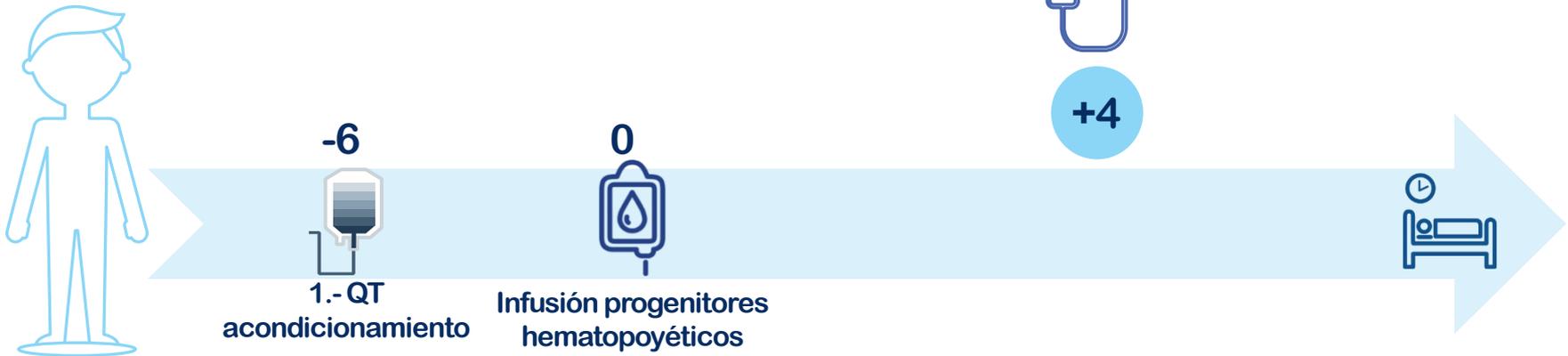
- **Profilaxis para prevenir toxicidad neurológica del busulfán:** clonazepam en perfusión continua iniciándose 12 horas antes del inicio de la primera dosis de busulfán (-5) y finalizando al día siguiente de la última dosis (-2).

# A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO



# A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO

2.- Mucositis grado 3 con  
requerimiento de  
nutrición parenteral



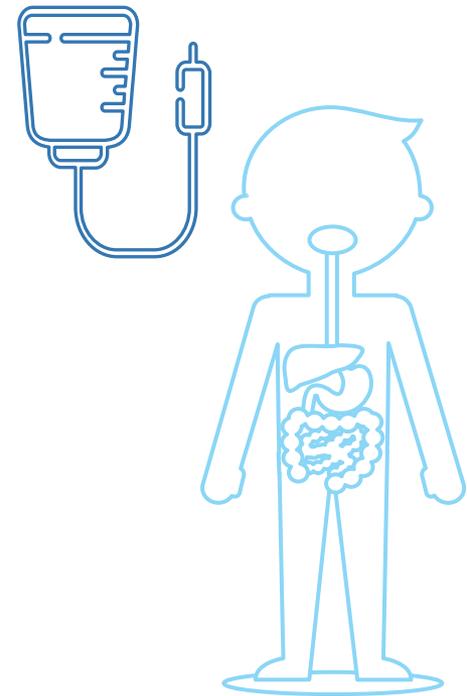
## 2.- Mucositis grado 3 con requerimiento de nutrición parenteral:

### Elevado catabolismo proteico

- **1,5- 2 g/kg/día de proteínas** según las diferentes fases y el tipo de trasplante (mayores requerimientos en los alogénicos).

### Necesidades energéticas

- Alrededor de **1,3- 1,5 veces el gasto energético basal** calculado según la ecuación de Harris-Benedict.



## 2.- Mucositis grado 3 con requerimiento de nutrición parenteral:

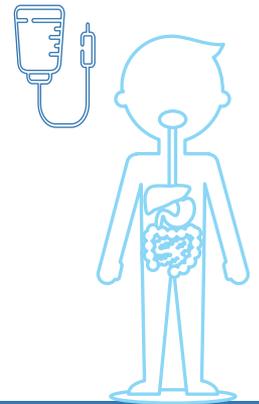
*Se realizaron los cálculos de las necesidades energéticas y proteicas resultando:  
(peso: 73.4 kg, talla: 176 cm)*

*Gasto Energético Basal (GEB) (Harris-Benedict) = 1687 Kcal/día*

*Gasto Energético Total (GET) (factor estrés 1,3) = 2193.1 Kcal /día*

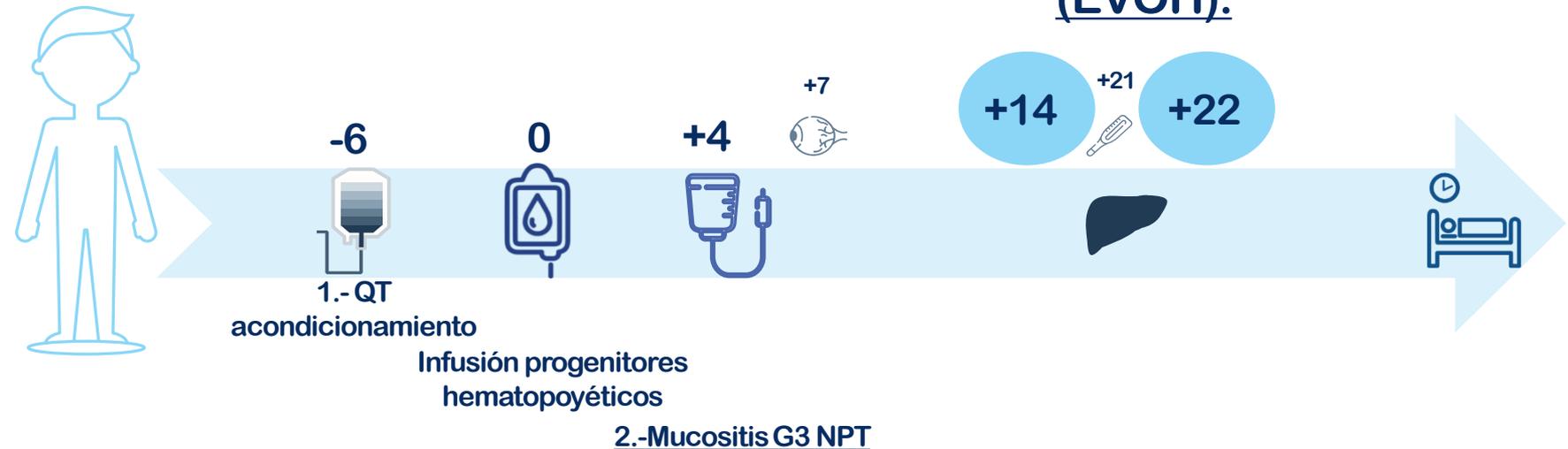
*Proteínas = 1,2 g/kg/día = 88.1 g proteína/día = 14.09 g Nitrógeno/ día*

- Nutrición parenteral total:
  - Días +4 a +6: NP3 (70%) suplementada en K y Mg.
  - Días +7 a +31: nutrición individualizada (alteración perfil lipídico).
- Solución de mucositis cada 8 horas +4 a +18.
- Perfusión morfina 1% a 42ml/h días +4 a +21.

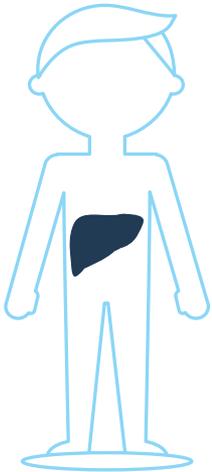


# A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO

## 3.- Enfermedad venooclusiva hepática (EVOH).



# 3.- Enfermedad venooclusiva hepática (EVOH).



## Crterios de EVOH o síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (CRITERIOS DE BALTIMORE):

Presencia de bilirrubina >2 mg/dl, con dos o más de los siguientes, dentro de los 21 días posterior al trasplante de médula  sea:

- Hepatomegalia dolorosa.
- Ascitis.
- Ganancia de peso (>5% del peso corporal basal).

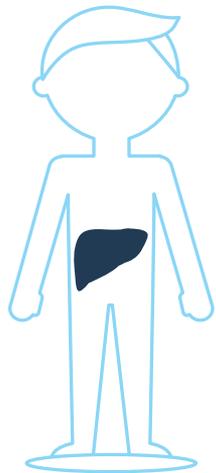
## EBMT criteria for severity grading

	Mild <sup>a</sup>	Moderate <sup>a</sup>	Severe	Very severe - MOD/MOF <sup>b</sup>
Time since first clinical symptoms of SOS/VOD <sup>c</sup>	> 7 Days	5-7 Days	≤ 4 Days	Any time
Bilirubin (mg/dL)	≥ 2 and < 3	≥ 3 and < 5	≥ 5 and < 8	≥ 8
Bilirubin (�mol/L)	≥ 34 and < 51	≥ 51 and < 85	≥ 85 and < 136	≥ 136
Bilirubin kinetics			Doubling within 48 h	
Transaminases	≤ 2 × normal	> 2 and ≤ 5 × normal	> 5 and ≤ 8 × normal	> 8 × Normal

# 3.- Enfermedad venooclusiva hepática (EVOH).

Los pacientes con EVOH/SOS leve a moderada solo requieren tratamiento sintomático y/o de soporte, ya que la resolución del cuadro clínico es espontánea con una mortalidad de 9 % y 23 % respectivamente

Los casos severos requieren tratamiento específico además de las medidas de soporte y se asocian con un 80-98 % de mortalidad



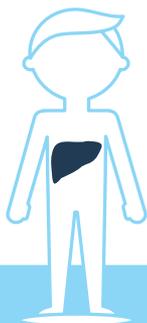
## Profilaxis

- Enoxaparina 20mg/día sc hasta el día +21.
- Ácido ursodeoxicólico 150-300 mg cada 8-12 horas, hasta el día +30 o hasta que desaparezcan las alteraciones hepáticas.

## Tratamiento

- Defibrótido a dosis de 25mg/kg día durante 14 días.

# 3.- Enfermedad venooclusiva hepática (EVOH).



- Día +14: sospecha clínica EVOH.
- Día +22: se confirma EVOH.

PROFILAXIS	TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enoxaparina 2000 UI hasta día +7 (suspendida por hemorragia intrarretiana).</li> <li>• Ácido ursodeoxicólico 150 mg cada 8 horas +1/ +14. Baja adherencia asociada a mucositis.</li> <li>• Ácido ursodeoxicólico 300 mg cada 8 horas +15/ +93.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defibrotide 6.25 mg/kg (500 mg) cada 6h (+22/ +25). Se suspende tratamiento por hemorragia pulmonar(+25) secundaria a defibrotide. Se inicia apoyo ventilatorio con oxigenoterapia alto flujo con mejoría clínica siendo alta de UCI tras dos días.</li> </ul>

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento de la EVO hepática son hemorragia (que incluye, entre otras, hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar y epistaxis) e hipotensión.

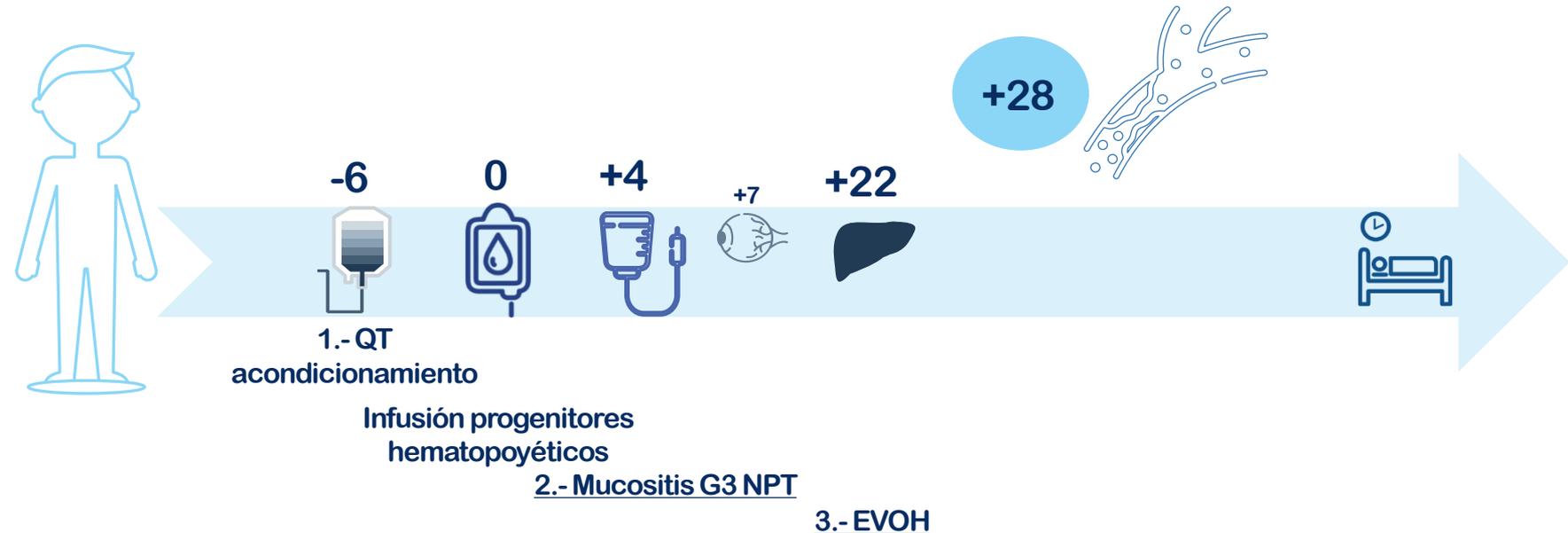


EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Día	+14	+22	+28
Glucosa (74-100 mg/dL)	99	125	274
Urea (13-43 mg/dL)	59	77	164
Cr (0,5-1,1 mg/dL)	0,91	<b>1,45</b>	<b>1,43</b>
GOT (8-30 U/L)	21	38	99
GPT (7-35 U/L)	11	13	53
GGT (1-38 U/L)	-	108	182
Na (136-145mEq/L)	137	136	138
K (3,5-5,1mEq/L)	4.6	4.8	3.9
Bilirrubina (0,3-1,2 mg/dL)	<b>2.4</b>	<b>2</b>	<b>4,5</b>
Alb (3,4-4,8 g/dL)	-	-	3.2
PCR (0-1 mg/dL)	-	-	-
LDH (208-378 U/L)	322	-	534
Hb (12,5-17 g/dL)	8,5	-	8,4
Plaquetas (135-400 x10 <sup>3</sup> /uL)	21,4	-	-

# A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO

4.- Microangiopatía trombótica aguda (MAT), compatible con Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa).



# 4.- Microangiopatía trombótica aguda (MAT), compatible con Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa).

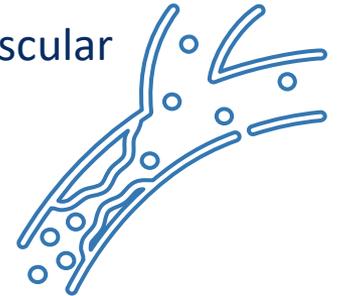
## TRIADA CLÍNICA:

- Anemia hemolítica microangiopática no inmune
- Trombocitopenia
- Fracaso renal agudo



- Niveles altos de lactato deshidrogenasa (LDH).
- Niveles indetectables de haptoglobina.
- Observación de esquistocitos.

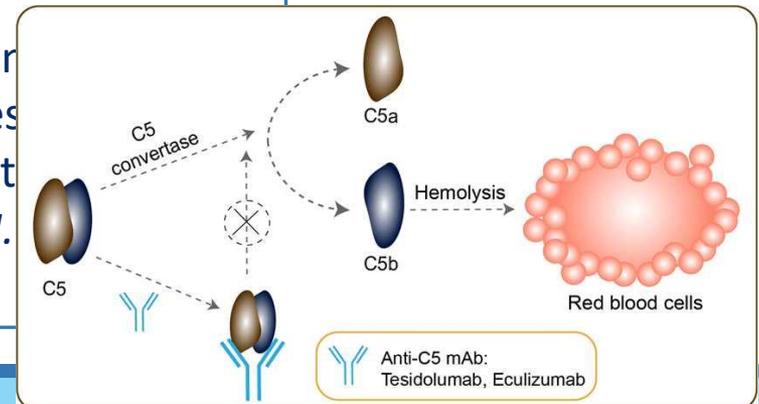
Hemólisis intravascular



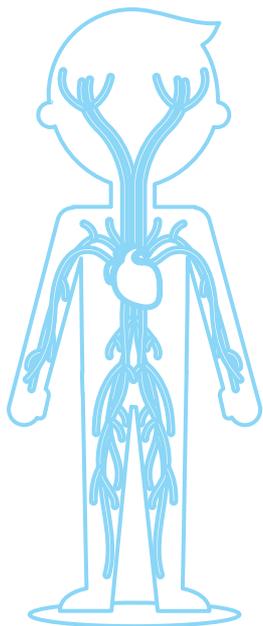
## • TRATAMIENTO:

- Terapia plasmática.
- Eculizumab.

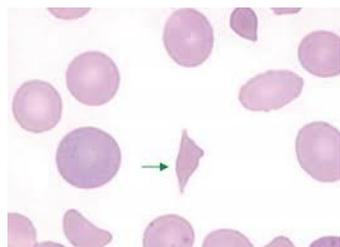
\*Debido a su mecanismo de acción Eculizumab ir riesgo de infección por gérmenes encapsulados, es Neisseria meningitidis, por lo que todos los pacient vacunados contra gérmenes encapsulados (*H. Neumococo* y *Meningococo*)



## 4.- Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa).



Día	+28	+29
Cr (0,5-1,1 mg/dL)	<b>1,43</b>	<b>1,78</b>
GOT (8-30 U/L)	99	75
GPT (7-35 U/L)	53	47
GGT (1-38 U/L)	182	183
K (3,5-5,1mEq/L)	3.9	4,6
PCR (0-1 mg/dL)	-	2
LDH (208-378 U/L)	<b>534</b>	<b>1935</b>
Hb (12,5-17 g/dL)	<b>8,4</b>	<b>8,7</b>
Plaquetas (135-400 x10 <sup>3</sup> /uL)	-	31

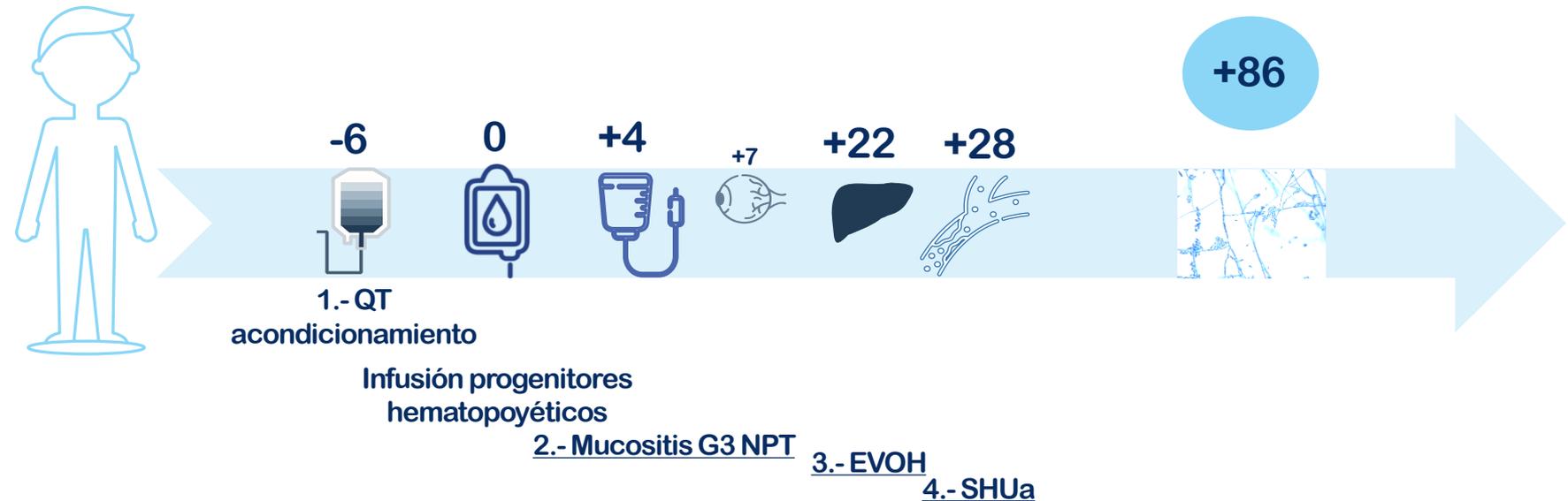


### TRATAMIENTO

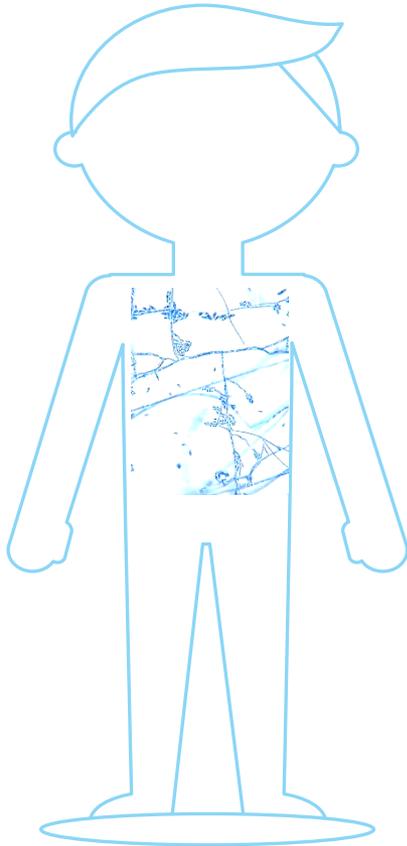
- **Terapia plasmática:** recambio plasmático con (PFC) (5 sesiones) (+31/+36).
- Tratamiento con **Eculizumab:** (+35) Vacunas contra gérmenes encapsulados.  
Fase inicial:  
(+36) eculizumab 900 mg iv en perfusión dosis semanal (4 semanas)  
Fase de mantenimiento:  
(+64) Eculizumab 1200 mg cada 15 días, *sin datos de hemólisis tras la segunda dosis de mantenimiento (+72).*

# A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPLICACIONES TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO

## 5.- Infección fúngica diseminada *Fusarium spp.*



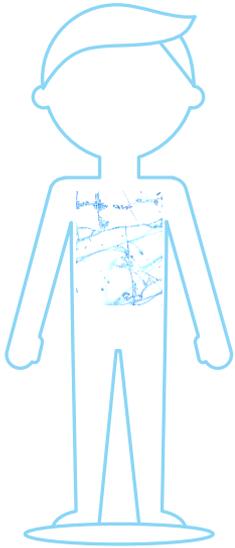
## 5.- Infección fúngica diseminada *Fusarium spp.*



- Segunda causa de infecciones por hongos filamentosos tras *Aspergillus*.
- Clínicamente se manifiesta con **fiebre** y grandes **lesiones cutáneas ulceradas** que progresan a necrosis con hemocultivo positivo.
- El tratamiento óptimo de las formas invasivas de *Fusarium* no está bien establecido, formulaciones lipídicas de **anfotericina B** con o sin azoles es lo que se utiliza más comúnmente junto con la retirada de catéteres infectados y la resección del material necrótico.



# 5.- Infección fúngica diseminada *Fusarium spp.*



**+80**

Dolor torácico atípico  
Lesiones faciales  
Fiebre



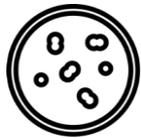
- Isavuconazol 200 mg iv/ día +80/+85
- Caspofungina 50 mg iv/ día +80/+85



**+86** Hemocultivo *SANGRE CATETER*  
(+80) *Fusarium sp.*

**+96**

*Exitus* tras deterioro general  
por infección fúngica invasiva



ANTIBIÓTICO	Interpretación	CMI
AMFOTERICINA B	SENSIBLE	0,75
FLUCONAZOL	RESISTENTE	
ITRACONAZOL	RESISTENTE	
VORICONAZOL	RESISTENTE	
CASPOFUNGINA	RESISTENTE	

Amfotericina B liposomal a dosis bajas por nefrotoxicidad 1mg/kg/día (70mg) (+86/ +93)

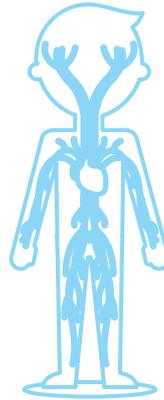
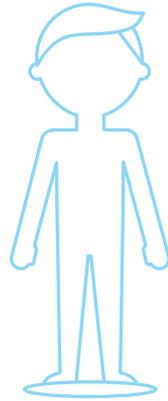


## CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL AL CASO

- Valoración nutricional, seguimiento y elaboración en el Servicio de Farmacia (parámetros analíticos y balance hídrico) de la **nutrición parenteral**.
- **Ajuste de fármacos** a IR e IH.
- **Trámite y solicitud de fármacos:** isavuconazol iv (antifúngico restringido), vacunas contra gérmenes encapsulados, defibrótido como medicamento extranjero de manera individualizada, y eculizumab que al tratarse de un medicamento susceptible de evaluación de resultados en salud (MERS), requiere informe de farmacia y firma de dirección.
- **Preparación en sala blanca** de isavuconazol intravenoso, defibrótido, eculizumab y fármacos inmunosupresores, **asesorando al médico responsable en la correcta prescripción**, así como **resolviendo dudas de administración a enfermería de planta**.
- **Notificación** al Centro Regional de Farmacovigilancia del **efecto adverso** grave asociado al tratamiento con defibrotide: hemorragia pulmonar.

# Bibliografía:

1. Arizmendi AM, Vercet CS. Soporte nutricional en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Nutr. Hosp.* [online]. 2005, vol.20, suppl.2, pp.54-56. ISSN 1699-5198.
2. Szeluga DJ, Stuart R, Brookmeyer R, Utermohlen Lovelace V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: A prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res.* 1 de julio de 1987;47:3309-16.
3. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol.* mayo de 2000;64(1):32-8.
4. Carreras E. Prevención y tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de noviembre de 2011;34(9):635-40.
5. Ficha Técnica Defibrotide. Agencia Europea del Medicamento (EMA) [Internet] [consultado 10 de mayo de 2020]. Disponible en: [citado 10 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/defitelio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/defitelio-epar-product-information_es.pdf)
6. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología.* 1 de septiembre de 2015;35(5):421-47.
7. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 4 de septiembre de 2018;36(30):3043-54.
8. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology.* 2006;78(4):161-77.
9. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-isavuconazol-Cresemba-aspergilosis-mucormicosis.pdf?x17133>
10. Fariñas MC, Fernández-Sampedro M, Armiñanzas C. Formas clínicas y tratamiento de las infecciones causadas por otros hongos filamentosos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 de agosto de 2012;30(7):414-9.



# GRACIAS