



MSD acercando formación y recursos

## Aula Formativa Hematólogos Jóvenes

Febrero - Noviembre 2011

2ª Edición

Curso acreditado con 4,4 créditos  
Test de evaluación al final del curso: Diciembre de 2011.  
Presencial en Santiago de Compostela



### FEBRERO 2011

L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28						

24

#### Jueves 24 de Febrero

Algunos problemas del paciente trasplantado / sometido a TPH.

- Selección de candidatos a TPH.
- Búsqueda de DNE.
- Indicación de TPH auto y alo.
- Profilaxis y tratamiento de EICH.
- Infecciones virales en el TPH alo.

Ponentes:

*Pío Torres Carrete*

*Sonia González*



# Aula Formativa Hematólogos Jóvenes

Febrero - Noviembre 2011

# EICH AGUDA



Complejo Hospitalario  
Universitario de  
Santiago de Compostela

**M<sup>a</sup> Dolores Vilariño López**

MIR- IV

*24 de Febrero del 2011*





# 1. DEFINICIÓN

---

- ❖ **EICH** = Enfermedad Injerto Contra Huésped = **GVHD** = *Graft versus host disease*.
- ❖ Es la complicación más frecuente después de un trasplante alogénico.
- ❖ Reacción resultante del reconocimiento como extraños de los antígenos del receptor por parte de los linfocitos T del donante.
- ❖ Para que ocurra deben cumplirse las una serie de condiciones, ya definidas por Bullingan en 1966:
  - El implante debe tener células inmunocompetentes.
  - Histo-incompatibilidad donante-receptor.
  - El receptor debe de ser incapaz de producir respuesta inmune contra el injerto.





## 2. TIPOS EICH.

---

### 1) **TRANSFUSIONAL:**

- Secundaria a la administración de transfusiones no irradiadas en paciente inmunocomprometidos.
- Aparición 4 -30 días tras la transfusión.
- Curso hiperagudo (con afección de los órganos diana +/- aplasia medular)
- Mortalidad: 90%
- Profilaxis: irradiación de los productos hemáticos (15 -30 cGy)

### 2) **AUTOGÉNICA O SINÉRGICA:**

- Incidencia: espontánea 7- 10 % y tras la administración de ciclosporina A del 70%.
- Fisiopatología: Al actuar la ciclosporina A sobre el timo normofuncionante → conlleva un aumento de los linfocitos autorreactivos.
- Clínica: afectación cutánea mínima.
- Mortalidad: 0 %

### 3) **ALOGÉNICA:** Tras TPH alogénico.



### 3. FISIOPATOLOGÍA EICH alogénica.

---

- ❖ **PASO 1: EFECTO DEL ACONDICIONAMIENTO.** Los regímenes de acondicionamiento que preparan al paciente para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) → daño tisular → liberación de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1) → activación de complejos presentadores de Ag (HLA).  
Mucosa interstinal dañada → paso de bacterias a la sangre → elaboración de lipopolisacáridos → + sistema inmune innato → cascada de enzimas proinflamatorias.
- ❖ **PASO 2: LA ACTIVACIÓN Y COESTIMULACIÓN DE CÉLULAS T:** Interacción de los linfocitos T del donante con la células presentadoras de Ag. del receptor → TNF, IL-2 y INF gamma → expansión de respuesta T.
- ❖ **PASO 3: FASE CELULAR Y EFECTO INFLAMATORIO:** Actuación de las células efectoras: NK, linfocitos grandes granulares → TNFalfa, IL-1 y NO derivado de los macrófagos → Los linfocitos T y las células efectoras producen daño tisular en el receptor





## 4. TIPOS EICH alogénica.

*S/ tiempo tras el TPH y sus signos y síntomas:*

TIPO		Tiempo	Características EICH aguda	Características EICH crónica
EICH aguda	Clásico	$\leq 100$ días	Sí	No
	Persistente, recurrente	$> 100$ días	Sí	No
EICH crónica	Clásico	No límite	No	Sí
	Sd. de solapamiento	No límite	Sí	Sí



# 5. EPIDEMIOLOGÍA EICH aguda.

---

- ❖ **Inicio** alrededor del día + 19 (extremos 5-50 días), varía s/ fuente de progenitores hematopoyéticos (PH)
- ❖ **Incidencia** s/ factores de riesgo:
  - Grado II-IV: 35-40 % hermano HLA-idéntico; 40-80 % DnE.
  - Grado III-IV: hasta 20 % hermano HLA-idéntico y 35 % DnE.





## 6. FACTORES DE RIESGO.

---

- ❖ Grado de compatibilidad HLA donante-receptor → tipaje de HLA de clase I y II. (DnE > familiar)
- ❖ Alosensibilización del donante: > mujeres con embarazos previos o transfusiones.
- ❖ Edad del paciente y del donante.
- ❖ Sexo del donante: > R si donante mujer y el receptor es varón.
- ❖ Régimen acondicionamiento: > mayor intensidad.
- ❖ Fuente PH: SCU < mo < SP
- ❖ Cantidad de linfocitos del inóculo: Sin deplección de linfocitos T(DLT) > parcial > total.
- ❖ Cantidad de CD 34 +
- ❖ Tipo y cumplimiento de la profilaxis: Ninguna > CsA o MTX > CsA + MTX > DLT
- ❖ Serología de CMV: > si receptor – y donante +
- ❖ Descontaminación intestinal.







# 7. PROFILAXIS DE EICH aguda.

---

- 1) **MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.**
- 2) **INMUNOSUPRESIÓN FARMACOLÓGICA.**
- 3) **DEPLECCIÓN DE LINFOCITOS T.**
  - a) *Ex- vivo*
  - b) *In- vivo: ATG, Campth*





## ***7. PROFILAXIS DE EICH aguda (II).***

---

### **I) MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.**

- HLA de alta resolución.
- Donante adecuado: familiar, joven , varón, sin embarazos ni trasfusiones previos, CMV neg.
- Cantidad adecuada de PH.
- Régimen de acondicionamiento adecuado al R individual.
- Disminuír el daño tisular / exposición Ag. : profilaxis antiinfecciosa y de mucositis.





# 7. PROFILAXIS DE EICH aguda (III).

## 2) INMUNOSUPRESIÓN FARMACOLÓGICA:

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS
<b>Ciclosporina (CsA)</b>	Inhibidor calcineurina; bloqueo + linfos T	3 mg/kg/día iv del día +1-3, luego s/ niveles.
<b>Tacrolimus</b>	Inhibidor calcineurina; bloqueo + linfos T	0,02 mg/kg iv
<b>Metotrexate (MTX)</b>	Antimetabolito, análogo del ácido fólico.	15 mg/ m <sup>2</sup> día +1; 10 mg/m <sup>2</sup> día +3, +6, +11
Metilprednisolona (MP)	Receptor mediador de la linfólisis y otros mec.	0,5 -1 mg/kg
<b>Micofenolato de mofetilo (CellCept<sup>R</sup>)</b>	Inhibidor de la síntesis de DNA: apoptosis linfocitaria	1,5 -3 g/día
Sirolimus (rapamicina)	Macrólido; bloq. + linfos T y B	12 mg d -3 luego 4 mg/día





# 7. PROFILAXIS DE EICH aguda (IV).

---

- 2) **INMUNOSUPRESIÓN FARMACOLÓGICA:** Múltiples combinaciones y en monoterapia, varía s/ enfermedad, régimen de acondicionamiento y tipo de TPH.
- **STANDAR:** Inhibidor del calcineurina (**CsA** o **tarolimus**) + pauta corta de **metrotrexate**: alo de donante HLA idéntico familiar/DnE y acondicionamiento no mieloablativo (TIR)
  - **CsA + MFM:** alo- TIR y HLA idéntico.
  - **CsA + PRD +/- ATG:** TSCU
- ❖ **ANEXOS: I- VI:** manejo de toxicidades y dosis de CsA, tacrolimus, MTX, ATG y Prednisona.





# 7. PROFILAXIS DE EICH aguda (V).

---

## 3) DEPLECIÓN DE LINFOCITOS T:

### a) EX-VIVO:

- MO en TPH:  $1-2 \times 10^9$  clas nucleadas, siendo un 10 -20 % linfocitos maduros  $\rightarrow$  mo sin modificar:  $1-4 \times 10^7$  linfos T/ kg peso del receptor.
- Alo- TPH familiar sin inmunosupresión exógena  $\rightarrow$  deplección de linfos T de 2 log:  $1-3 \times 10^5$  células T / kg del receptor.
- Alo- TPH DnE:  $0,5 -1,0 \times 10^5$  linfos T/ kg de pesos del receptor.
- SP estimulada con G-CSF contiene 10 veces más clas T que la mo no estimulada  $\rightarrow$  la selección de las clas CD 34 + de SP  $\rightarrow$  reduce 3- 4 log las clas CD 34 +:  $1 \times 10^5$  clas/ kg peso del receptor. (Tb se usa la selección clas CD 3 /CD 9 negativa con reducción de 3 log).





# 7. PROFILAXIS DE EICH aguda (VI).

---

## 3) DEPLECIÓN DE LINFOCITOS T:

### b) *IN-VIVO*:

- **ATG (globulina antitimocítica):**

Dosis 7,5 – 15 mg/kg repartida entre los días -4 al -2 en infusión iv continua de 8 horas (generalmente no > 2- 2,5 mg/kg/24 h) con premedicación.

Mayor eficacia a mayor dosis y cuanto más cerca esté de la infusión.

- **Campath<sup>R</sup> (Alemtuzumab; anti-CD 52):**

Dosis: 50- 100 mg iv de dosis total repartidos en varios días ( no más de 20 mg/día) en infusión de 4-6 h con premedicación similar al ATG.





# 7. PROFILAXIS DE EICH aguda (VII).


---

## 3) DEPLECCIÓN DE LINFOCITOS T:

### VENTAJAS:

- Disminuye la incidencia y severidad de EICH (el EICH crónica extenso: del 40 al 15 % y del EICH agudo grado II-IV: del 70 al 33-51% y grado III-IV del 30-50 % al 7-11 %).
- Reduce las complicaciones pulmonares tardías.
- Mejora la calidad de vida del paciente.

### DESVENTAJAS:

- 15- 20 % casos de DLT *in vivo* presentan mala tolerancia (fiebre, reacciones cutáneas, escalofríos, cefalea, hipertermia, trombopenia, leucopenia, diarrea,..)
  - Complicaciones infecciosas, sobre todo CMV (hasta 85% en los que reciben alemtuzumab) y VEB
  - Riesgo de desarrollar SLP post- TPH (15%).
  - Aumento del riesgo de recaídas y de rechazo del injerto
- 
- 



# 8. CLÍNICA DE EICH aguda (I).

## 1. PIEL:

- ❖ Rash maculo-papular que inicialmente afecta a palmas y plantas, aunque puede llegar a afectar toda la superficie corporal.
- ❖ Coloración violácea del pabellón auricular y cuello.
- ❖ Puede iniciarse con prurito o dolor en la piel.
- ❖ Puede afectar a mucosas: lesiones similares a mucositis pero de aparición + tardía.
- ❖ Existen formas hiperagudas severas con eritrodermia, fiebre y necrólisis epidérmica → ampollas, descamación cutánea
- ❖ Pérdida de proteínas y posibilidad de sobreinfección.

## 2. HÍGADO:

- ❖ Hepatopatía colestásica +/- ictericia + /- hepatomegalia.
- ❖ Similar a afectación hepática por drogas, infección o enfermedad venooclusiva.







# 8. CLÍNICA DE EICH aguda (II).

## 3. GASTRO-INTESTINALES:

- ❖ Afecta principalmente a la porción distal del intestino delgado y colon: diarrea acuosa verdosa (pueden evidenciarse restos de mucosa), dolor abdominal, íleo, malabsorción.
- ❖ Menos frec. afectación gástrica-duodenal: náuseas, vómitos, anorexia.
- ❖ Criterios de severidad: dolor abdominal intenso y diarrea sanguinolenta y/o de gran volumen.

## 4. OTROS:

- ❖ Fiebre.
- ❖ Pérdida de peso.
- ❖ Deterioro del estado general.
- ❖ Pancitopenia.
- ❖ Afectación de otros órganos linfoides, membranas mucosas, conjuntiva, glándulas exocrinas y bronquios pueden estar afectados aunque no se incluyen en la gradación clínica.





# 8. CLÍNICA DE EICH aguda (III).

## ❖ GRADO DE AFECTACIÓN DE LOS ÓRGANOS:

ÓRGANO	GRADO	CARACTERÍSTICAS
PIEL	+	Eritema maculo-papuloso en <25% superf. Corporal
	++	Eritema maculo-papuloso en 25-50% superf. Corporal
	+++	Eritrodermia generalizada
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas
HÍGADO	+	Bilirrubina entre 2 -2,9 mg/dL
	++	Bilirrubina entre 3 -6 mg/dL
	+++	Bilirrubina entre 6,1 -15 mg/dL
	++++	Bilirrubina entre > 15 mg/dL
INTESTINO	+	Diarrea 500-1000 mL/día ( o 30 mL/kg)
	++	Diarrea 1000-1500 mL/día ( o 60 mL/kg)
	+++	Diarrea >1500 mL/día ( o 90 mL/kg)
	++++	Dolor abdominal intenso con/sin íleo intestinal





# 8. CLÍNICA DE EICH aguda (IV).

## ❖ GRADACIÓN CLÍNICA:

CLASIFICACIÓN DE GLUCKSBERG (1974) con modificaciones de la Conferencia consenso de 1995						
GRADO	PIEL		HÍGADO		INTESTINO	AFECTACIÓN DEL ESTADO GENERAL
I	+ / +++	Y	0	Y	O	0
II	+ / +++ / ++++	Y	+	y/o	+	+
	<b>+++ aislada</b>			<b>O</b>	<b>+ por biopsia</b>	
III	++ / ++++	Y	++ / ++++	y/o	++ / ++++	++
IV	++ / ++++ / +++++	Y	++ / ++++ / +++++	y/o	++ / ++++ / +++++	+++





# 8. CLÍNICA DE EICH aguda (V).

## ❖ INDICE DE SEVERIDAD del IBMTR:

- La del IBMTR y la clasificación de Glucksberg predicen de forma similar la mortalidad en función del grado de EICH aunque la de Glucksberg predice mejor la SRV a corto plazo.
- IBMTR preferible para ensayos por ser más objetiva.

INDICE DE SEVERIDAD DE IBMTR

INDICE	Piel grado	Extensión cutánea		Hígado grado	Bilirrubina (mg/dL)		Intestino grado	Diarrea (mL/día)
A	1	<25%		0	<2		0	< 500
B	2	25-50%	○	1-2	2,1-6	○	1-2	550-1500
C	3	>50%	○	3	6,1 – 15	○	3	>1500
D	4	bullas	○	4	>15	○	4	dolor e ileo

- El índice de severidad será el correspondiente al órgano con mayor grado de afectación.





## 9. Dx DE EICH aguda.

- ❖ **CLINICA** de sospecha
- ❖ **BIOPSIA DEL ÓRGANO DIANA:** Gradación histológica

ÓRGANO	GRADO	CARACTERÍSTICAS
<b>PIEL</b>	+	Degeneración vacuolar de las células de la capa basal de la epidermis.
	++	Grado I + necrosis epidérmica + cuerpos eosinofílicos
	+++	Grado II + separación dermo-epidérmica
	++++	Descamación extensa
<b>HÍGADO</b>	+	Degeneración +/- necrosis en < 25 % de los conductos biliares.
	++	25 – 40 % conductos biliares afectados
	+++	50 - 74 % conductos biliares afectados
	++++	>75 % conductos biliares afectados
<b>INTESTINO</b>	+	Necrosis del epitelio glandular y dilatación focal
	++	Grado I + pérdida focal o difusa de la glándulas/criptas
	+++	Grado II + ulceración focal de la mucosa
	++++	Ulceración difusa



# ***10. TTO DEL EICH AGUDA (I).***

---

- ❖ **TTO DE ELECCIÓN: 6** – metilprednisolona : 2 mg /kg /día durante 7-14 días con respuesta completa del 25-40 % en los grados II a IV de EICH agudo.
- ❖ Mantener niveles de CsA > 200 ng/mL, si estaban bajos.
- ❖ Modificar s/ el órgano afecto, grado de afectación y evolución.





# 10. TTO DEL EICH AGUDA (II).

## ❖ EICH aguda CUTÁNEO:

- < **GRADO 2** : corticoides tópicos + tto sintomático( hidratantes, antihistamínicos,...)
- > **GRADO 2**: Metil- prednisona 2 mg/ kg/ día x 7- 14 días s/ respuesta y luego ↓ progresiva (habitualmente 0,2 mg/kg/ semana).

## ❖ EICH aguda INTESTINAL:

- **GRADO 1-2 (s/t proximal)** : beclometasona (2 mg/ 6 h) + metilprednisolona (1 mg/kg/día) +/- budesonida (3 mg/12 h).
- > **GRADO 2**: Metil- prednisona 2 mg/ kg/ día +/- beclometasona ( 2 mg/6h).
- Si sólo existe afectación aislada del tracto digestivo alto: metil-prednisona 1 mg/kg/ día x 10 días y si respuesta reducir a 0,5 mg/kg/día x 2 días, 0,25 mg/kg/día x 2 días; 0,125 mg/kg/día x 2 días y mantener con 0,06125 mg/kg/día + beclometasona ( 8 mg/día) durante 50 días.

## ❖ EICH aguda HEPÁTICO > grado 1 o afectación de varios órganos > grado 2: Metil- prednisona 2 mg/ kg/ día x 5 días y reevaluar respuesta:

- **Respuesta completa** (hasta en 40% casos) → disminuir/suprimir CE.
- **Respuesta parcial** → disminuir dosis CE
- **Refractario** → tto de 2ª línea.



# 10. TTO DEL EICH AGUDA (III).

---

## TRATAMIENTO DE SOPORTE:

1. EICH cutáneo grado III-IV → mismas medidas que un quemado.
2. EICH intestinal → reposo del tracto GI: dieta absoluta, NP,...
3. Reponer volumen.
4. Control del dolor.
5. Fisioterapia para reducir en lo posible la atrofia muscular 2ª a CE prolongada
6. Profilaxis infecciones bacterianas, fúngicas y víricas:
  - ❖ Pneumocistis carinii: cotrimoxazol/12 h x 2 días /sem
  - ❖ Reactivación herpética: Aciclovir 800 mg/12 h vo
  - ❖ Monitorización de CMV, VEB
  - ❖ Ag galactomanano y terapia antifúngica: posaconazol/voriconazol.







# 10. TTO DEL EICH AGUDA (IV).

## TRATAMIENTO DE 2ª LÍNEA: PRECOZ

### ❖ CRITERIOS DE REFRACTARIEDAD:

- Progresión después de 3 días de tto o
- No cambios tras 7 días o
- Respuesta incompleta tras 14 días de tto.

❖ Tasa de respuestas completas o parciales al tto de 2ª línea es del 35- 70 % con una supervivencia a los 6 meses del 30% en las series más largas.

❖ **EICH intestinal:** Infliximab (anti-TNF) 10 mg/kg /sem 4 dosis y disminuir CE a 1 mg/kg/día.

❖ **EICH cutáneo:** ATG (1,25 mg/kg /48 h, 3-5 dosis), daclizumab (anti-IL2, 1 mg/kg los días 1,4 y 8); PUVA, fotoféresis extracorpórea.

❖ **EICH hepático o varios órganos:** micofenolato (2-4 g/día), pentostatina (1,5 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días) , Campath.





# 10. TTO DEL EICH AGUDA (V).

## FÁRMACOS DE 2° LÍNEA EN EICH AGUDO

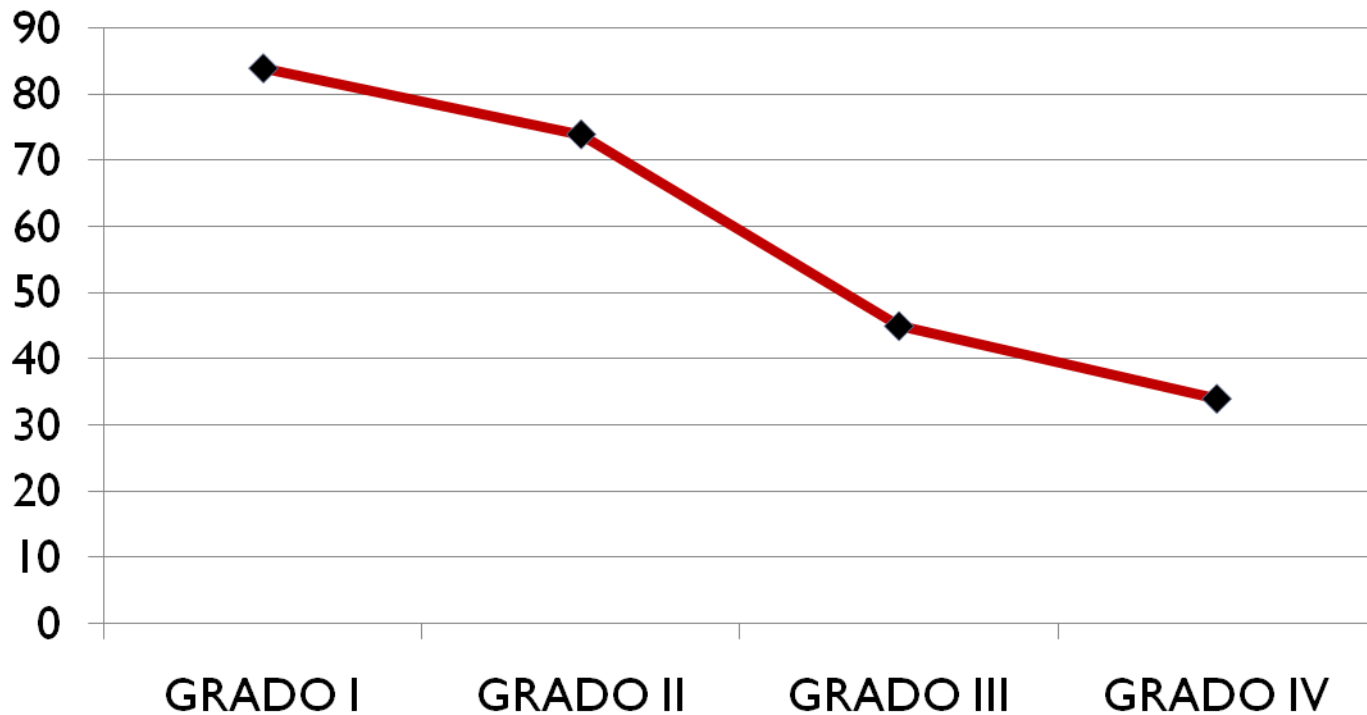
Metilprednisolona	2-5 mg/kg
Drogas inunosupresoras	Tacrolimus, MFM, sirolimus (sino se usaron en la profilaxis)
Esteroides no absorbibles vo (si EICH GI)	Budesonida, beclometasona
ATG	
Anticuerpos monoclonales	-Anti- receptor IL-2 (CD25): inolinomab, basiliximab, daclizumab, -Anti- TNF. Infliximab, etanercept -Anti- CD52: alemtuzumab ( <i>Campth</i> ) -Anti CD147 (Ac antiactivación linfos B y T):ABX/ABL -Anti-CD3: visilumab, OKT3
Pentostatina	Inhibidor de la adenosin-deaminasa
Fotoféresis extracorpórea	Supresión de la reactividad de clas T y liberación de citocinas; inducción regulación de clas T
Células madre mesenquimales	Inmumodulación y reparación del daño tisular





# 11. PRONÓSTICO DEL EICH AGUDA.

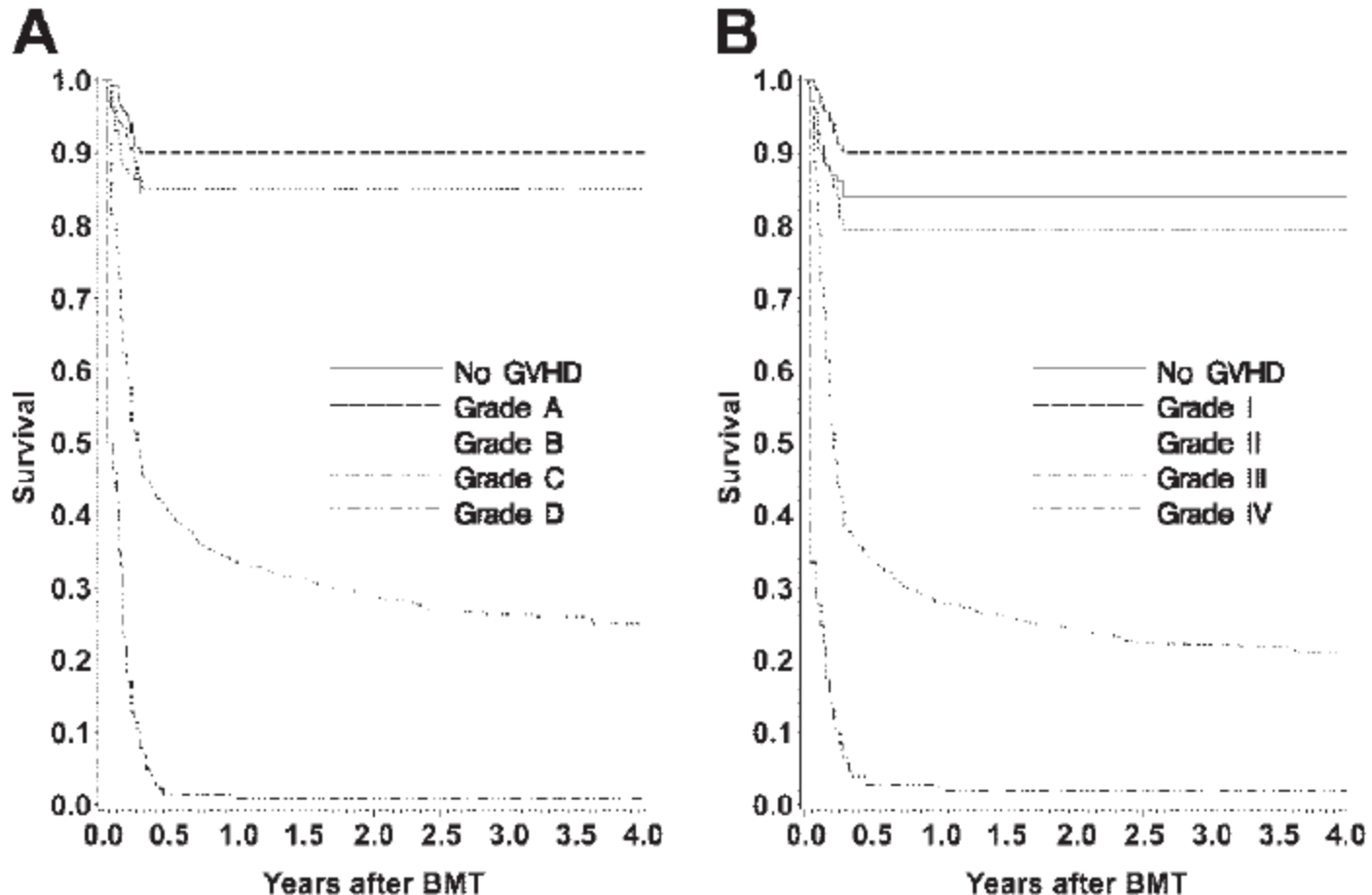
## SUPERVIVENCIA A LOS 100 DÍAS POST-TPH





# 11. PRONÓSTICO DEL EICH AGUDA.

PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA S/ GRADO DE EICH: **A)** Índice de severidad IBMTR. **B)** Gradación de Glucksberg.





---

MUCHAS GRACIAS...





# Aula Formativa Hematólogos Jóvenes

Febrero - Noviembre 2011

# EICH AGUDA



Complejo Hospitalario  
Universitario de  
Santiago de Compostela

**M<sup>a</sup> Dolores Vilariño López**

MIR- IV

*24 de Febrero del 2011*



# ANEXO I: MANEJO DE CsA.

TOXICIDADES CsA	
NEFROTOXICIDAD	↑ Creatinina depende de la dosis y del nivel plasmático → valorar susp. Si elevación rápida, precaución con otros nefrotóxicos.
HTA y RETENCIÓN DE LÍQUIDOS	A los 7 -14 días del inicio → diuréticos y anti-HTA (b-bloqueantes o antagonistas del calcio).
CRISIS EPILÉPTICA	Asociada gral a HTA mal controlada y a CE → descartar hipoMg → susp. CsA
TEMBLOR	De reposo, asociado a niveles altos de CsA → ajustar dosis s/ niveles.
ANOREXIA Y NÁUSEAS	Leves → tto sintomático
HIPERBILIRRUBINEMIA	Descartar otras interacciones (ketorolaco, eritromicina) y EVO → No es necesario ajuste de dosis.
HIPERTRICOSIS	Reversible con susp. → no necesaria ninguna medida.
ENCEFALITIS	Dx con RNM → susp. CsA
ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA	Gral revierte al susp. CsA → valorar cambiar a otro fármaco pq reaparece al reintroducir CsA.





# ANEXO I: MANEJO DE CsA.

**DURACIÓN DE LA PROFILAXIS CON CsA:** varía s/ el tipo de profilaxis ( con MTX o o MFM), el quimerismo, el grado de EICH,... Gralmente si no existe EICH se comienza descenso progresivo entorno al día +100.

## AJUSTE DE DOSIS S/ NIVELES Y TOXICIDADES CsA

(romendación: niveles 200 -300 ng/mL y medirlos antes de dosis de la mañana.

Sin toxicidad atribuible a CsA	CsA < 200 ng/mL → aumentar en 25 % la dosis y control en 48 h CsA > 200 → no modificar la dosis. CsA > 400 ng/mL → disminuir en 25 % la dosis
Con toxicidad atribuible a CsA	Aumento de creatinina 2 veces el nivel basal o > 2 mg/dL o desorientación, confusión, parestesias, temblor → reducir en 50 % la dosis. Aumento de Creatinina 3 veces el nivel basal o diálisis o afasia , paresia o alteraciones visuales → reducir dosis en 75 %. Convulsiones, coma → Suspender CsA
Interacciones	Con los fármacos que actúan a través del citocromo P450 → inductores disminuyen la dosis y los inhibidores aumentan la dosis de CsA. CsA puede aumentar la toxicidad y los niveles de fármacos como las estatinas.







# **ANEXO II: MANEJO DE MTX.**

**TOXICIDADES:** mucositis (s/ t), mielosupresión, intolerancia GI, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad → rescate con ácido fólico minimiza toxicidad.

AJUSTE DE DOSIS DE MTX			
Función hepática: bilirrubina (mg/dL)	Función renal: creatinina (mg/dL)	Mucositis o aumento de peso	Reducción de dosis de MTX
< 2	< 1,5		0 %
2,1 – 2,5	1,5 – 1,6		25 %
2,6 -3	1,7 – 1,8	Grado III o > 5 kg	50 %
3,1 - 5	1,9 – 2		75 %
> 5	> 2	Grado IV o > 5 kg	100 %





# ***ANEXO III: MANEJO DE MFM.***

---

**Su TOXICIDAD es** s/t digestiva: náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea. Otros: edema, HTA, mielosupresión, hiperglucemia y alteración de las pruebas de función hepática

## **AJUSTE DE DOSIS DE MFM**

No necesario niveles. Dosis fija (1 g/8h).

Retirar muestras para niveles 1 hora antes de la toma de la mañana y otro 2 horas después de la toma.

### **Niveles terapéuticos :**

- Área bajo la curva: 30 -60 microg/h/mL.
- Nivel valle: 1- 3.5 mg/L.

**Normalmente se ajusta dosis por toxicidad GI:** si diarrea o vómitos que requieran medicación → disminuir dosis 20 % en una 1° etapa y luego si persiste otro 20 %.





# ANEXO IV: MANEJO DE TACROLIMUS.

**TOXICIDADES:** s/ t renal

AJUSTE DE DOSIS DE TACROLIMUS			
Mantener niveles: 5- 15 ng/mL			
Niveles (ng/mL)	Ajuste de dosis	Función renal: creatinina (mg/dL)	Reducción de dosis de MTX
< 5	Aumentar 25- 50 %	Basal x 1,5	Reducir 0 – 25 %
5 -9	Aumentar 0 - 25 %	Basal x 1,6 -1,9	Reducir 25 -50 % ( disminuir 75 % sui deterioro rápido),
10 -15	No modificar	> Basal x 1,9	Parar y reiniciar al 50 % si función estable.
16 -20	Disminuir 0 -25 %		
21 -25	Parar 6 h y reiniciar al 50 % de la dosis		
>25	Parar hasta niveles >20 y reiniciar al 25 % de la dosis		



# ***ANEXO V: MANEJO DE PREDNISONA.***

---

❖ Habitualmente se inicia en el día +7, algunos protocolos s/t DnE se inicia en el día 0.

## **❖ DOSIS:**

✓ 1 mg/kg /día desde el inicio

✓ 0,5 mg/kg hasta el día +14 y luego doblar la dosis a partir del día +15.

❖ **Reducción de la dosis** a partir del día +29, reduciendola cada semana de forma progresiva.

❖ **No es necesario ajuste de dosis.**





## **ANEXO VI: MANEJO DE ATG.**

---

- ❖ **PREMEDICACIÓN:** 15- 30 min antes de la infusión con: 0,5 mg/kg de 6-metilprednisolona + 0,5 mg/kg dexclorfenidramina + 1g Paracetamol, pudiéndose repetir a las 4 horas de empezar la infusión y después cada 4 horas si es necesario se puede administrar de nuevo paracetamol + dexclorfenidramina. Si muy mala tolerancia administrar 25 -50 mg de dolantina iv.
- ❖ **Realizar prueba intradérmica previa:**
  - 0,1 mL de una dilución 1: 1000 en SSF de *Thymoglobulin*<sup>R</sup>
  - 0,05 ml de una dilución 1:100 en SSF de *ATG- Fresenius*<sup>R</sup>
- ❖ **Mantener** plaquetas > 50.000.
- ❖ **Monitorizar durante infusión:** FC, TA, T<sup>a</sup>.
- ❖ **Monitorizar DNA VEB** 2 veces/sem → si ascenso: pautar Rituximab.
- ❖ **REACCIONES ADVERSAS:** fiebre, reacciones cutáneas, escalofríos, cefalea, hipercalcemia, dolor abdominal, diarrea, leucopenia, trombopenia, debilidad, disnea, flebitis.

