

CUIDADOS EN LA EICH

NUEVAS TERAPIAS

Ana Isabel Torre Polo

DEFINICION DE EICH

- La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la consecuencia de la interacción entre las células presentadoras de antígeno del receptor y los linfocitos T del donante.
- Es la principal causa de morbilidad y mortalidad del trasplante hematopoyético.

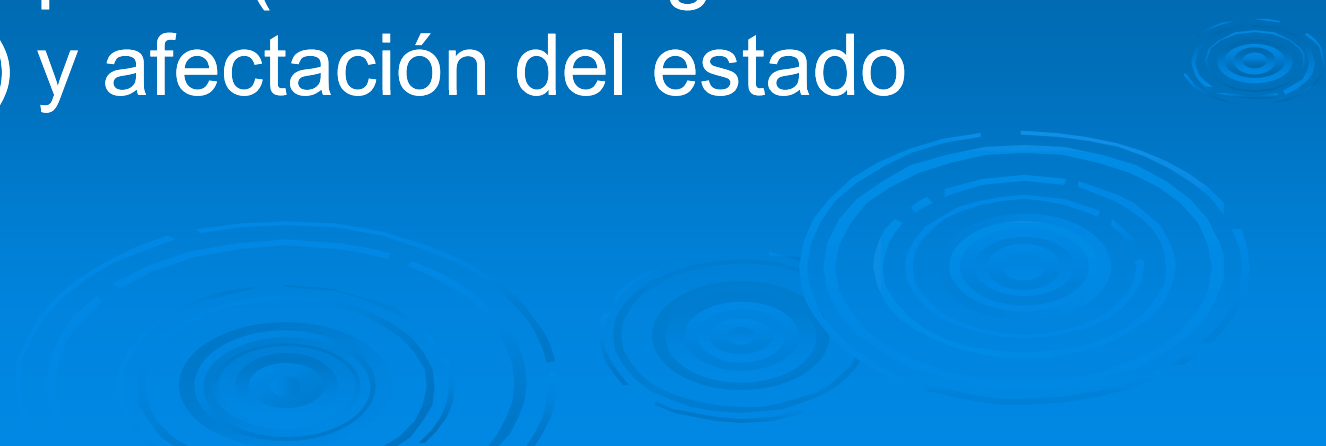
CLINICA

ORGANOS DIANA

- **PIEL:** exantema maculo-papuloso, que puede afectar a palmas y plantas, pruriginoso y a veces, doloroso. En los casos más graves hay ampollas y descamación.
- **HIGADO:** afectación hepática con patrón de colestasis y elevación sobre todo de la fosfatasa alcalina y GGT.
- **INTESTINO:** se puede manifestar como náuseas, vómitos y diarrea. La diarrea es de predominio nocturno, de coloración verdosa, a veces con sangre y suele asociar dolor abdominal.

CLINICA:

otros órganos afectados

- **OJOS:** varía desde ojo seco a queratitis o afectación de la retina.
 - **MUCOSA ORAL:** se produce sequedad de boca, mucocelos, úlceras y liquen.
 - **Otros síntomas:** se asocia a fiebre, pérdida de peso (aún con ingesta adecuada) y afectación del estado general.
- 

ETIOLOGÍA

- El inóculo debe contener células inmunocompetentes
- El receptor debe ser incapaz de montar una respuesta inmune contra el donante
- El receptor debe tener aloantígenos que difieran de los del donante.

FACTORES DE RIESGO

- **Disparidad HLA entre el donante y el receptor.**

Otros factores:

- - Disparidad de sexo (donante mujer-receptor hombre)
- - Aloinmunización del donante (transfusiones, embarazos)
- - Fuente de progenitores (SP> MO> SC)
- - Edad del receptor (más a mayor edad)
- - Intensidad del acondicionamiento (más a mayor intensidad)
- - Profilaxis de EICH empleada

CLASIFICACIÓN - ESTADIAJE

Escala de graduación para cada órgano			
Estadio	Piel: rash (regla de los 9)	Hígado: bilirrubina	Intestino: diarrea
1	< 25% de superficie corporal	2-3 mg/dl	10-15 ml/kg
2	25-50% de superficie corporal	3-6 mg/dl	16-20 ml/kg
3	Eritrodermia generalizada	6-15 mg/dl	21-25 ml/kg
4	Bullas y descamación	> 15 mg/dl	> 25 ml/kg, ileo

Grado	Piel	Hígado	Intestino
I	1 a 2	0	0
II	1 a 3	1	1
III	2 a 3	2 a 3	2 a 3
IV	2 a 4	2 a 4	2 a 4

PROFILAXIS

Farmacológica:

- Ciclosporina (Sandimmun®)
- Metotrexato (pauta corta)
- Globulina antitimocito (Timoglobulina® o ATG-Fresenius®)
- OK-T3 (Muromonab®)

No farmacológica: técnicas de manipulación celular → selección CD34+, depleción CD3/CD19 y TCR $\alpha\beta$ /CD19

TECNICAS DE MANIPULACIÓN CELULAR

- Selección CD34+
- Depleción CD3/CD19
- **Depleción TRC $\alpha\beta$ /CD19**
 - Depleción de linfocitos T $\alpha\beta$ (95%) : responsables del EICH.
 - Se infunden linfocitos T gamma/delta: inmunidad innata T

TRATAMIENTO

- Metilprednisolona (Urbasón®)
- Tratamiento de 2ª línea:
 - **Fotoféresis** extracórporea
 - Etanercept (Enbrel®)
 - Mofetil micofenolato (Cellcept®)
 - Rituximab (Mabthera®)
 - **Infusión de células mesenquimales**

Tratamiento local

- Budesonida oral (Entocord®)
- Tacrolimus (Protopic®) o Pimecrolimus (Elidel®)
- Corticoides tópicos de menor (Adventan®, Vaspit®) a mayor potencia (Positón®, Clovate®)
- Acido ursodesoxicólico (Ursochol® o Ursobilane®)

CUIDADOS DE ENFERMERIA

EICH AGUDO





PIEL

➤ **GRADO I:** eritema maculo-papuloso en menos del 25% de la superficie corporal, con predominio en **palmas y plantas**

- Observar estado de la piel por turno.
- Higiene e hidratación diaria.
- Aplicar pomadas con corticoide según pauta médica en zonas eritematosas.
- Evitar el rascado de la piel.
- Administración de antihistamínicos si es preciso.



PIEL

➤ **Grado II:** Eritema maculo-papuloso en el 25-50% de la superficie corporal.

- Vigilar extensión de lesiones por turno.
- Baño con avena y aceite de almendras.
- Secar la piel sin friccionar.
- Crema hidratante para pieles con xerosis (sequedad intensa).
- Pomadas con corticoide en zonas eritematosas.
- Reforzar importancia de no rascado.
- Antihistamínicos si es preciso.



PIEL

➤ **Grado III:** Eritrodermia generalizada.

- Observar estado de la piel buscando la aparición de vesículas (detección temprana del grado IV).
- Baño igual que grado II o con agua de manzanilla.
- Hidratación intensiva varias veces al día alternado con pomadas con corticoide según pauta médica.
- Evitar rascado: uñas cortas, guantes de algodón.
- Antihistamínico si es preciso.
- Valoración del **dolor** y administración de analgésicos y/o tranquilizantes.
- Incentivar movilidad del paciente.
- Cambios posturales y colocación de colchón de presión alternante. Vigilar zonas de apoyo.



PIEL

Grado IV: Flictenas y descamación

- Valoración exhaustiva del dolor antes de las curas:
 - Opiáceos en bolo antes de comenzar y repetir si es preciso.
 - Sedación en los casos más graves.

Control del prurito:

- Antihistamínicos y cremas hidratantes.
- Evitar el rascado: produce heridas sangrantes.
- Mantener uñas cortas si se puede y uso de guantes de algodón.



PIEL - GRADO IV

HIGIENE Y CURAS

- Lavar con compresas estériles con agua de manzanilla templada. NO FROTAR.
- Retirar todos los restos de piel muerta y descamada.
- Secado con compresas estériles por presión.
- Aplicar cremas y pomadas según estado de la piel:
 - **Piel íntegra:** pomadas con corticoide y crema hidratante para pieles con sequedad intensa.
 - **Flictenas y heridas abiertas:**
 - Aplicar sulfadiazina argéntica (Flamazine).
 - Colocar encima gasas impregnadas (Linitul).
 - Sujetar con gasas o compresas abiertas y hacer vendaje SIN compresión.



PIEL - Grado IV

HIGIENE Y CURAS

En lesiones extensas:

- Cura en condiciones asépticas.
- Uso de bata y mascarilla.
- Dificultad para regular la temperatura corporal:
 - Calentar la habitación antes del baño.
 - Hacer higiene y curas por partes, tapando el resto del cuerpo.
 - Uso de manta térmica al finalizar si es preciso.
 - Uso de mantas de bajo peso (tipo forro polar).
- Planificar la cura para minimizar el tiempo:
 - Evita pérdida de calor del paciente.
 - Menor tiempo de sufrimiento.

PIEL - Grado IV

HIGIENE Y CURAS

- Uso de colchón de presión alternante.
- Uso de sábanas de algodón 100%.
- Observar puntos de apoyo y hacer valoración de UPP.
- Hacer cambios posturales si el paciente no se moviliza por si mismo.
- Colocar protecciones para evitar deformidades en extremidades.

PIEL -Grado IV

HIGIENE Y CURAS: mucosas

- Vigilar mucosa oral en busca de lesiones: enjuagues bucales.
- Mucosa vaginal y perianal: curar con escozor y picor:
 - Lavados con Rosalgin
 - Pomadas protectoras de barrera
 - Posición

PIEL - Grado IV: Otras lesiones

- **Costras:** en cara, cabeza y tronco.
 - Muy molestas
 - Sangran fácilmente con los movimientos
 - Aplicar vaselina estéril.
- **Zonas esclerosadas:** piel gruesa, dura y rígida en manos y pies → grietas dolorosas.
 - Aplicar cremas muy grasas o mezcladas con vaselina
 - Vendaje oclusivo o calcetines de algodón.

CUIDADOS EN EICH AGUDO OJOS

- **Síndrome seco:** irritación, quemazón, conjuntivitis y fotofobia.
 - Lavado de manos con agua y jabón antes de la manipulación. NO alcoholgel.
 - Lágrimas artificiales, colirio autólogo.
 - Si hay secreciones: lavado con SF previo a lágrimas, colirios o pomadas oftálmicas.
 - Aplicar colirios y/o pomadas oftálmicas rigurosamente según pauta de Oftalmología.
 - Habitación en semipenumbra si fotofobia o gafas de sol.

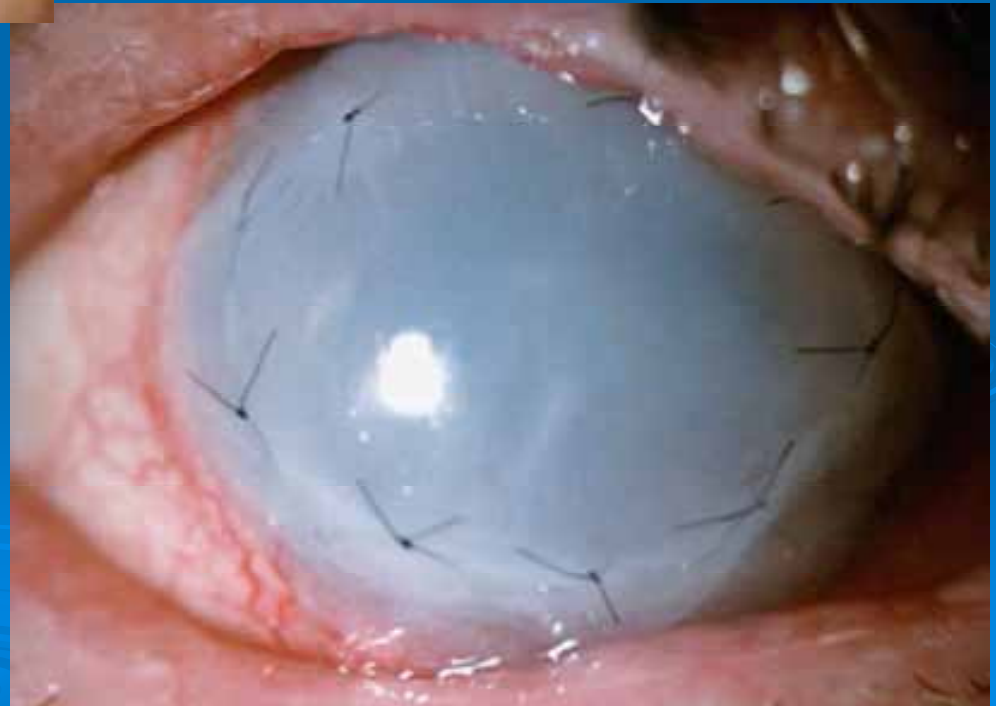
CUIDADOS EN EICH AGUDO OJOS

➤ **Úlceras corneales:**

- Lentillas protectoras.

• **Membranas amnióticas** en quirófano:

- Especial precaución al manipular los ojos siguiendo siempre las indicaciones de Oftalmología.



MEMBRANAS AMNIOTICAS

PROPIEDADES

Su uso facilita la curación con mínima inflamación y cicatrización.

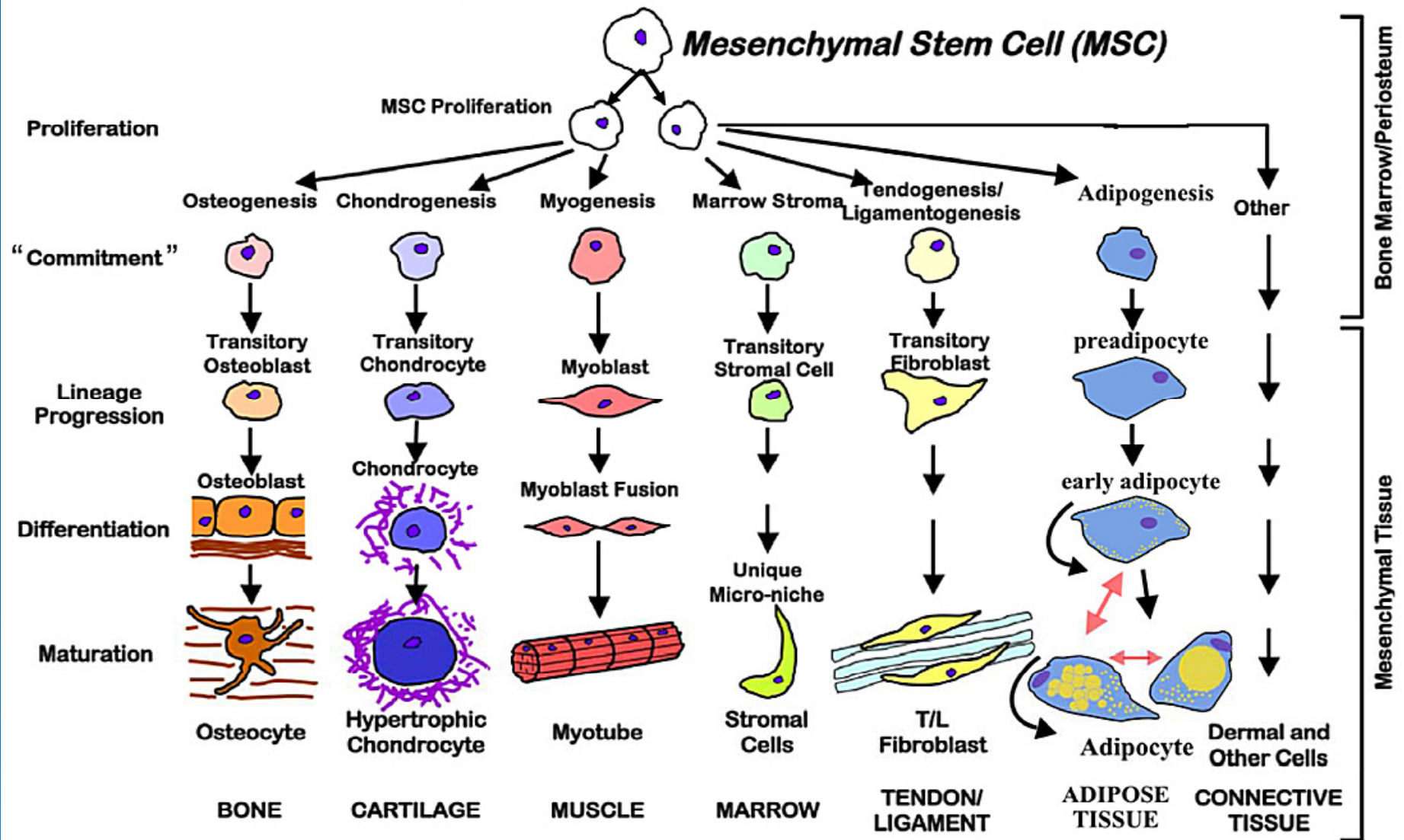
- Efectos mecánicos.
- Capacidad para facilitar la migración de células epiteliales.
- Promueven la diferenciación epitelial, refuerzan la adhesión de las células epiteliales y prevención de la apoptosis celular.
- Contiene proteínas antiinflamatorias, factores de crecimiento y factores inhibidores de la fibrosis.



TTO. EICH: CELULAS MADRES MESENQUIMALES

- Son células pluripotenciales y adultas.
- Tienen plasticidad hacia diversos linajes celulares: condrocitos, osteocitos y adipocitos.
- NO expresan antígenos HLA-II, por lo que **no es necesaria la identidad HLA** para la terapia celular.
- Son capaces de diferenciarse in vitro: cultivos celulares.

THE MESENGENIC PROCESS



CELULAS MADRE MESENQUIMALES

➤ Fuentes principales de obtención:

- **MÉDULA ÓSEA:** fuente estándar. Obtención invasiva y dolorosa.
- **CORDÓN UMBILICAL:** rico en CM, fáciles de aislar, cultivar y expandir.
- **TEJIDO ADIPOSO:** muy rico en CM. Obtención a partir de liposucciones

CMM: PROPIEDADES

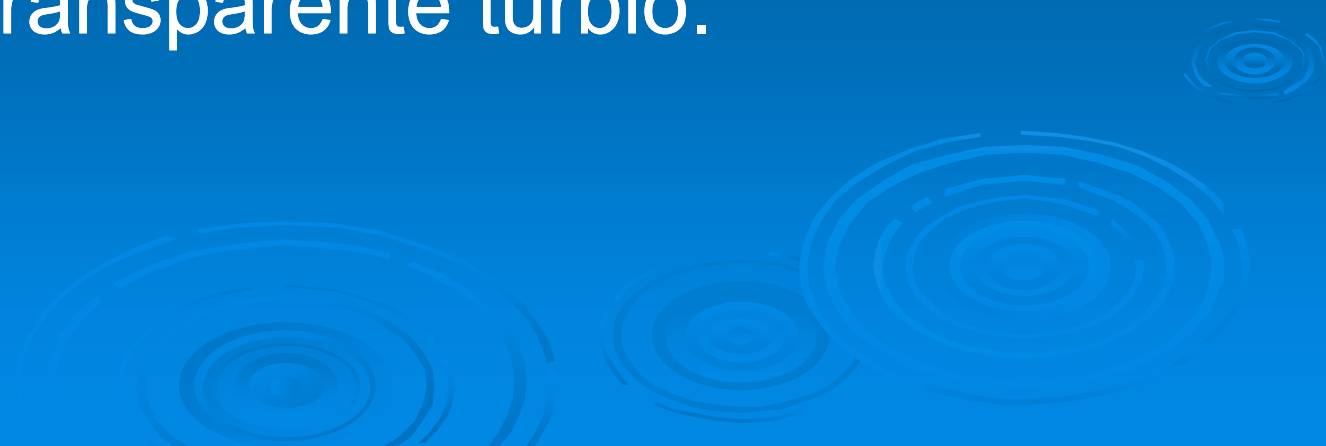
- Son capaces de regenerar tejidos deteriorados o lesionados
- Regular reacciones inmunes: efecto antiinflamatorio
 - Inhiben la proliferación linfocitos T aloreactivos
 - Inhiben la maduración de células dendríticas
 - Inhiben la producción de citoquinas inflamatorias.

→ **Tratamiento de EICH**

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

- Es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el trasplante hematopoyético
- La primera línea de tratamiento son los corticoides, con los que responden el 50% de los casos
- Los tratamientos de 2ª línea sólo rescatan a un pequeño porcentaje de pacientes a costa de efectos secundarios importantes

INFUSION DE CMM en HNJ

- **Cultivos celulares:** Se preparan en la Unidad de Terapia Celular o Sala Blanca
 - Dosis de CM de 1×10^6 /Kg del paciente
 - Se diluye en 25-50 cc de SF.
 - Producto transparente turbio.
- 

INFUSIÓN DE CMM en HNJ

- Se premedica al paciente y se monitoriza.
- Uso de sistema de infusión de hemoderivados.
- Se infunde en 10-20 minutos según pauta médica.
- Intervalo de administración semanal, bisemanal o quincenal, según la gravedad o tipo de EICH (aguda o crónica)

CASO CLÍNICO

- Edad: 18 años
- Género: Femenino
- Diagnóstico: LLA aguda B en 2ª RC.
Fecha dx : marzo 2009
- Trasplante alogénico familiar (hermano)
idéntico de sangre periférica con selección
de CD34+
- Fecha TPH: 26 - XI - 2014

RESULTADOS

- Injerto leucoplaquetar completo
- Quimera completa del donante
- Médula ósea en remisión (EMR: 0,00%)
- Enfermedad local en mama resuelta

Infecciones en en TPH:

- Infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae*
- Queratitis herpética
- Aspergilosis pulmonar
- Herpes zoster genital y perianal

Toxicidad del TPH

- Mucositis abdominal grado I
- Toxicidad hepática grado I
- Cistitis hemorrágica grado IV
- Insuficiencia renal grado II

EICH AGUDA

- Día de inicio: +26
- **Piel G° III:** Exantema en 75% superficie.
- **Digestivo G° IV:** Gastritis con náuseas y vómitos. Diarrea con rectorragias.
- **Hígado G° IV:** Hepatitis colestásica con bilirrubina máxima de 18 mg/dl

EICH CRONICA DE SOLAPAMIENTO:

- **Boca:** aftas y mucocelos
- **Ojos:** queratitis bilateral y ojo seco
- **Pulmón:** bronquiolitis obliterante grave con FEV-I del 15%

TRATAMIENTO de la EICH:

- Metilprednisolona a 2 mg/kg/día
- Etanercept sc (1 ciclo de 8 dosis de 0,4 mg/kg)
- Timoglobulina IV (4 dosis de 1,25 mg/kg)

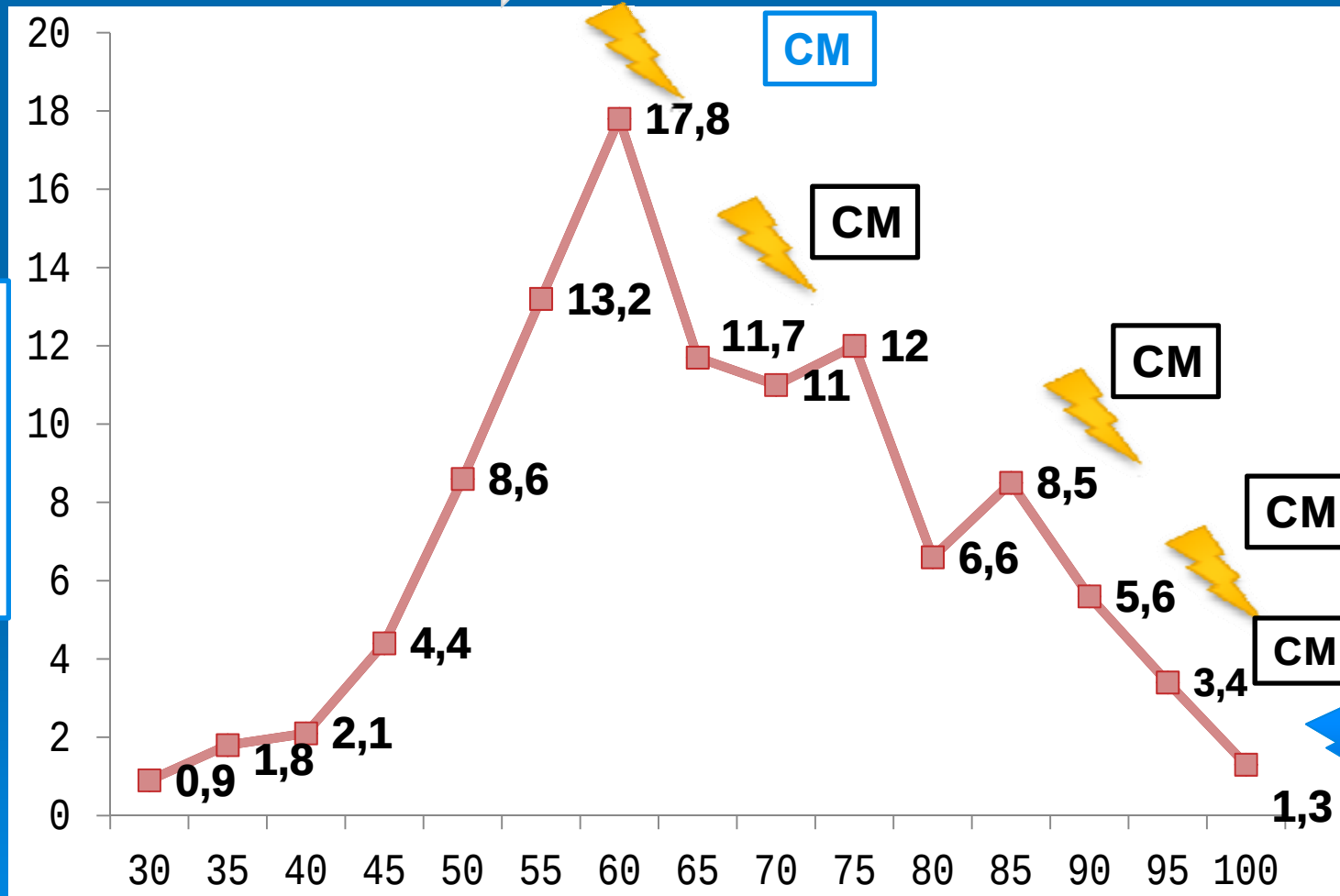
RESPUESTA PARCIAL

METILPREDNISOLONA

ENBREL

ATG

BILIRRUBINA



DÍA POSTRASPLANTE

DEPOSICIONES

Efectos paralelos...

- Disminución de los requerimientos transfusionales
- Mejoría de la cistitis hemorrágica

CONCLUSIONES

- Las CM pueden ser útiles en TPH en:
 1. La EICH por su inmunomodulación
 2. El injerto hematopoyético deficiente
 3. El daño tisular, como cistitis hemorrágica

MUCHAS GRACIAS



MEZCLA PARA PIEL ESCLEROSADA (anexo I)

- Un tubo de vaselina estéril.
- 15 – 20 cc. de aceite de almendras.
- Batir y meter 1 minuto al microondas a temperatura media.
- Batir bien la mezcla y meter rápidamente al congelador hasta que se haga una pasta.
- Aplicar y cubrir con vendaje o calcetines de algodón y dejar toda la noche.