



**24º CONGRESO NACIONAL
DE
ENFERMERÍA HEMATOLÓGICA**

Albacete, 24, 25 y 26 de octubre de 2019

Mesopontón el tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor en TAPH

Víctor J., Costela – Ruiz; María del Mar Pérez García ; Trinidad Roldán Benítez; Lucía Melguizo-Rodríguez; Rebeca Illescas-Montes; Manuel Jurado Chacón

Contratado Formación Profesorado Universitario

Departamento de Enfermería



**COMPLEJO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE GRANADA**
Trabajamos por su salud



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



A fluorescence microscopy image of mesenchymal stem cells. The cells are stained with DAPI (blue) for nuclei, and F-actin (green) and another marker (magenta) are visible. The cells are elongated and spindle-shaped, with prominent actin stress fibers.

Índice

Introducción

Celulas Madre Mesenquimales en EICR

Procedimiento

Papel de Enfermería

Resultados ensayo clínico

Conclusiones

A fluorescence microscopy image showing a network of cells. The cells are stained with three different dyes: red, green, and blue. The red staining highlights the cytoplasm and some structural components, while the green staining highlights other structural components, possibly microtubules or actin filaments. The blue staining highlights the nuclei of the cells. The cells are interconnected, forming a complex, web-like structure. The background is black, making the stained cells stand out.

Introducción

Células Madre Mesenquimales (CMM)

- Células derivadas del mesoderma, indiferenciadas y clonogénicas
- Principales características: formación de colonias celulares, fenotipo específico y capacidad de diferenciación a diversas líneas celulares
- Obtención → médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, tejido dental, etc...
- Propiedades inmunomoduladoras (< HLA expre., citoquinas, efecto sobre células implicadas en sist. inmune,...)



Enfermedad Injerto contra Receptor

- Toxicidad desarrollada como consecuencia de TAPH
- Linfocitos T → no reconocimiento Ags HLA receptor
- A pesar de las mejoras en el control del sistema HLA, los riesgos siguen siendo elevados
- Inmunosupresión por EICH + infecciones graves asociadas → Causa de morbi – mortalidad en pacientes sometidos a TAPH
- Terapia óptima aún no bien definida



Enfermedad Injerto contra Receptor

- EICR aguda: dentro de los 100 primeros días post TCPH
- EICR crónica: crónica es la presentada y mantenida tras los 100 días de TCPH
- Aguda ocurre en el 30 – 70% de los pacientes sometidos a TCPH
- 37 % de incidencia acumulada en el caso de la crónica

Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al.. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. N Engl J Med. 1999;341:14-21.



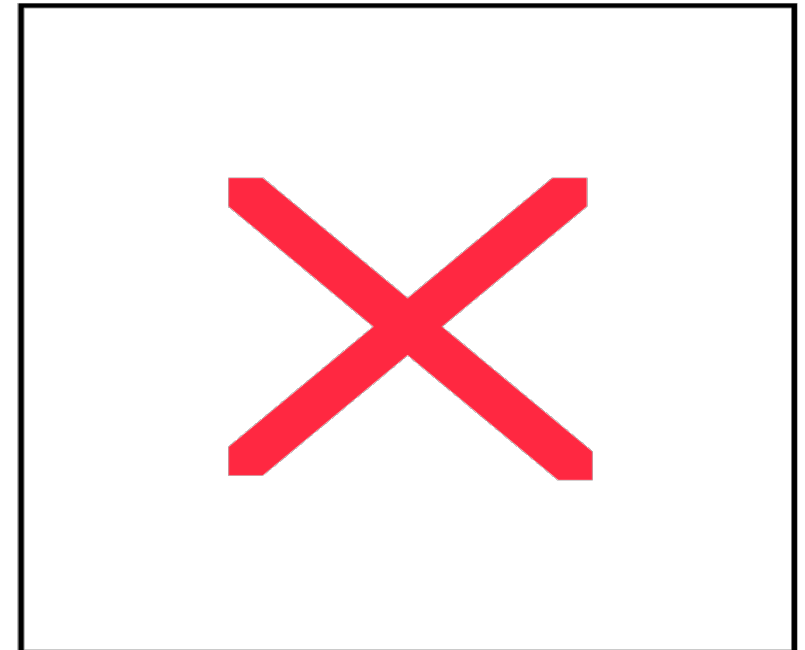
Enfermedad Injerto contra Receptor: tipos

- EICR cutánea
- EICR hepática
- EICR digestiva
- EICR transfusional



Enfermedad Injerto contra Receptor: manifestaciones comunes

- Síntomas oculares como irritación, dolor, sensibilidad a la luz y discapacidad visual
- Lesiones bucales
- Afectación cutánea
- Alteraciones digestivas
- Etc...



Enfermedad Injerto contra Receptor: abordaje terapéutico

- Tradicional uso corticosteroides → respuestas del 50% pero poco duraderas + toxicidad de los mismos
- Segundas y terceras líneas que incluyen tacrolimus, ciclosporina, metrotexate, sirolimus,..
- Terceras líneas acudiendo a la fotoaféresis extracorpórea
- Inhibidores de la tirosin kinasa como el imatinib se están utilizando como tratamiento de la EICR
- En busca de nuevas terapias que ofrezcan repuestas duraderas con limitados efectos sobre el sistema inmune



Celulas Madre Mesenquimales en EICR

Características relacionadas con el sistema hematopoyético

- Componente del microambiente medular → junto con macrófagos, fibroblastos, adipocitos, osteoprogenitores y células endoteliales reticulares → soporte de la hematopoyesis y homeostasis ósea.
- Papel fundamental en el desarrollo y diferenciación del sistema linfohematopoyético → secreción de citoquinas y factores de crecimiento y promoviendo interacciones celulares.



Características relacionadas con el sistema hematopoyético

- Efecto facilitador del injerto → recuperación hematopoyética pos trasplante.
- Propiedades inmunomoduladoras → efecto sobre todas las células implicadas en la respuesta inmune; incluidas LB, NK y células dendríticas
- Expresan bajos niveles de moléculas HLA (donantes no necesitan guardar ningún grado de parentesco ni de compatibilidad HLA con paciente)
- Inhiben la proliferación y activación de linfocitos

A fluorescence microscopy image showing a network of cells. The cells are stained with three different dyes: red, green, and blue. The red staining highlights the cytoplasm and some structural components, while the green staining highlights other structural components, possibly microtubules or actin filaments. The blue staining highlights the nuclei of the cells. The cells are interconnected, forming a complex, web-like structure. The background is black, making the stained cells stand out.

Procedimiento

Datos ensayo clínico

Nombre del ensayo:

“ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO FASE I/II ALEATORIZADO Y CONTROLADO, PARA LA EVALUACIÓN DE SEGURIDAD Y FACTIBILIDAD DE LA TERAPIA CON DOS DOSIS DISTINTAS DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES PROCEDENTES DE TEJIDO ADIPOSO EN PACIENTES CON LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA EXTENSA”



Datos ensayo clínico

- Ensayo clínico en fase I/II
- Abierto, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado
- Un grupo control y dos grupos experimentales
- 30 pacientes con EICR crónica → 20 pacientes en el grupo experimental (10 por cada dosis) → 10 pacientes en el grupo control



Análisis estadístico

- De cada 5 se analizaron los datos relativos a:
 - Toxicidad relacionada con la infusión
 - Respuesta de la EICR
 - Infecciones graves
 - Mortalidad
 - Cumplimiento del protocolo



Paciente

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes entre 18 – 65 con EICR crónica extensa
 - No haber recibido nunca terapia para EICR crónica
 - Padecer un EICH crónica extensa de novo (nunca presentación EICR aguda) o quinescente (EICR aguda que fue resuelta)
- Criterios de exclusión:
 - Infección sistémica concomitante grave no controlada con tratamiento antiinfeccioso
 - Recaída de su patología oncohematológica con necesidad de tratamiento quimioterápico o segundas neoplasias simultaneas a la EICR
 - Embarazo
 - Esperanza estimada de vida inferior a 1 semana
 - Pacientes que no firmen el CI



Donante CMM

- Criterios de inclusión:
 - Ambos sexos, < 61, no embarazadas, sometidos a cirugía programada y que quieran donar parte del tejido adiposo obtenido durante la intervención
 - Cumplir criterios de selección de donantes sangre y de precursores hematopoyéticos
 - Firma CI
- Criterios de exclusión:
 - Cualquier criterio de no cumplimiento de los criterios de inclusión
 - HIV positivo



Procedimiento donación

- Liposucción bajo anestesia local y sedación → cantidad de grasa entre 400 – 1000 gramos en función de las condiciones de reserva de grasa
- Digestión, cultivo y expansión → 3 – 4 semanas
- Extracción a demanda de los donantes con el objetivo de tener disponibles CMM en el momento de la necesidad de infundir → las CMM serán criopreservadas



Tratamiento

- Grupo control:
 - Tratamiento convencional
- Grupo experimental (dos subgrupos):
 - Tratamiento convencional + 1×10^6 CMM/Kg (Grupo A)
 - Tratamiento convencional + 3×10^6 CMM/Kg (Grupo B)

- * A los 3 grupos se les administrará el tratamiento estándar de la EIHC crónica
- * La infusión de las CMM en el grupo experimental se realizará dentro de las dos primeras semanas desde el inicio del tratamiento estándar



Tratamiento: infusión

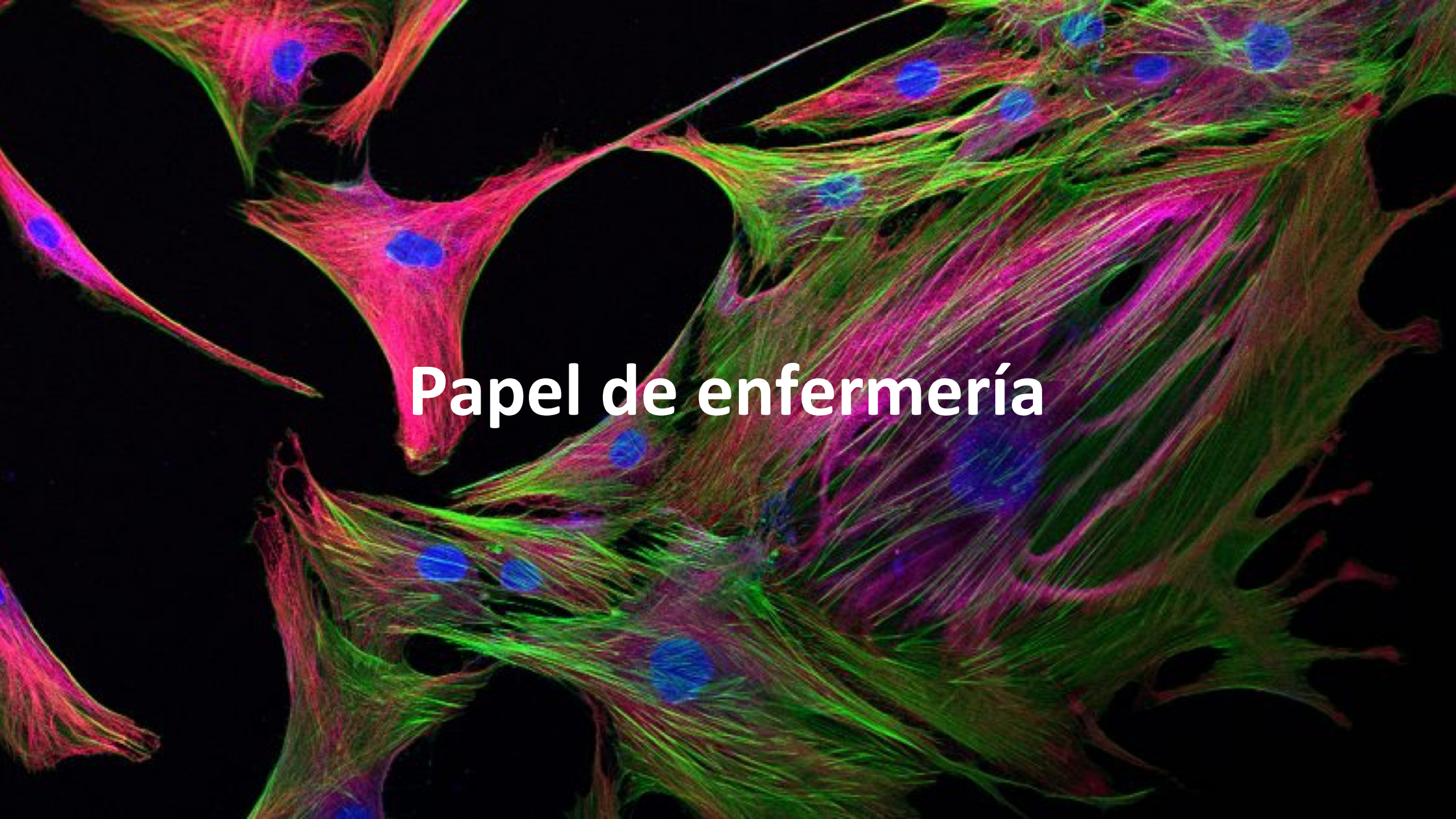
- Cada una de las dos dosis establecidas se infundirán a través de un CVC
- No necesidad de premedicación
- Comprobar previamente:
 - Constantes vitales
 - Tª y SatO₂ antes y después de la infusión
 - Anotar hora inicio y fin de la infusión y el volumen total infundido



Tratamiento: infusión

- Suspender infusión si:
 - TA > 200/120 mmHg o < 80/40mmHg
 - Fiebre muy elevada y escalofríos
 - Disnea o compromiso respiratorio
 - Urticaria o edema angioneurótico
 - Otro tipo de acontecimiento grave que, a criterio del investigador responsable suponga la interrupción del tratamiento



A fluorescence micrograph showing a network of cells. The nuclei are stained blue, while the cytoplasm and extracellular matrix show red and green staining. The cells are interconnected, forming a complex web-like structure. The background is black.

Papel de enfermería

Evaluación pre tratamiento: paciente

- Visita basal (día 0), dentro de los 21 días previos al tratamiento inmunosupresor (día 1):

- CI
- Anamnesis completa
- Exploración física completa
- Pero, Tª, PA
- Hg, Bq y estudio de coagulación
- Rx tórax, EKG, Eco
- Examen oftalmológico
- Pruebas funcionales respiratorias
- TAC
- Estado funcional
- Biopsia cutánea, oral y hepática
- Gastroscopia
- Estudios microbiológicos
- Test de embarazo
- Registro acontecimiento adversos
- Registro medicación concomitante



Evaluación donante

- Visita basal (día 0), dentro de los 21 días previos al tratamiento inmunosupresor (día 1):
 - Historia clínica y exploración clínica completas
 - Exploraciones complementarias → Hg, Bq, serologías (CMV, HHV, HVC, HVB), EKG, Rx tórax
 - CI



A fluorescence microscopy image showing a network of cells. The cells are stained with three different dyes: red, green, and blue. The red staining highlights the cytoplasm and some structural components, while the green staining highlights other structural components, possibly microtubules or actin filaments. The blue staining highlights the nuclei of the cells. The cells are interconnected, forming a complex, web-like structure. The background is black, making the stained cells stand out.

Resultados ensayo clínico

Resultados ensayo clínico

- 14 pacientes pos TAPH fueron finalmente incluidos en el estudio:
 - Grupo A → 9 pacientes
 - Grupo B → 5 pacientes
- Seguimiento de todos los pacientes por 1 año
- Todos los pacientes, excepto 3 toleraron de forma adecuada la infusión



Resultados ensayo clínico

Características demográficas de los pacientes

Variable		Group A	Group B	N = 14
Age		M = 51.11 SD = 10.85 (24-60)	M = 45.50 SD = 7.92 (36-60)	M = 48 SD = 9.39 (24-60)
Sex	Male	3	4	7
	Female	6	1	7
Donor type	Matched related	7	3	10
	Matched unrelated	2	2	4
Intensity of conditioning	Myeloablative	1	2	3
	Reduced intensity	8	3	11
Indication for HSCT	Lymphomas	6	3	9
	Acute leukemias	2	2	4
	Myeloma	1	0	1
Severity of GvHD	Moderate	4	3	7
	Severe	5	2	7
Type of GvHD	Chronic classic	7	5	12
	Overlap syndrome	2	0	2
AT-MSD dose	$1 \times 10^6/\text{kg}$	9	0	9
	$3 \times 10^6/\text{kg}$	0	5	5

M Jurado et al. (2017)

Resultados ensayo clínico

- 129 efectos adversos reportados:
 - 72 grupo A
 - 57 grupo B
- 10 fueron considerados graves o serios
- Más frecuentes → diarrea, mucosidad nasal y dolor de garganta



Resultados ensayo clínico

- Procesos infecciosos durante tratamiento:
 - 26 episodios (15 grupo A y 11 en el grupo B)
 - Solo episodios víricos y bacteriano

Características de los procesos infecciosos

Group of infection	Types of infection and number	Severity
Viral	Cold (n = 11)	No
	Influenza A (n = 1)	No
	Cytomegalovirus infection (n = 3)	No
	Parvovirus (n = 1)	No
	Herpes simplex (n = 2)	No
	Herpes zoster (n = 1)	Yes
	Epstein-Barr (n = 1)	Yes
	Rotavirus (n = 1)	No
	Cutaneous infection (n = 1)	No
Bacterial	<i>Clostridium difficile</i> diarrhea (n = 1)	Yes
	<i>Campylobacter jejuni</i> diarrhea (n = 1)	No

M Jurado et al. (2017)

Resultados ensayo clínico

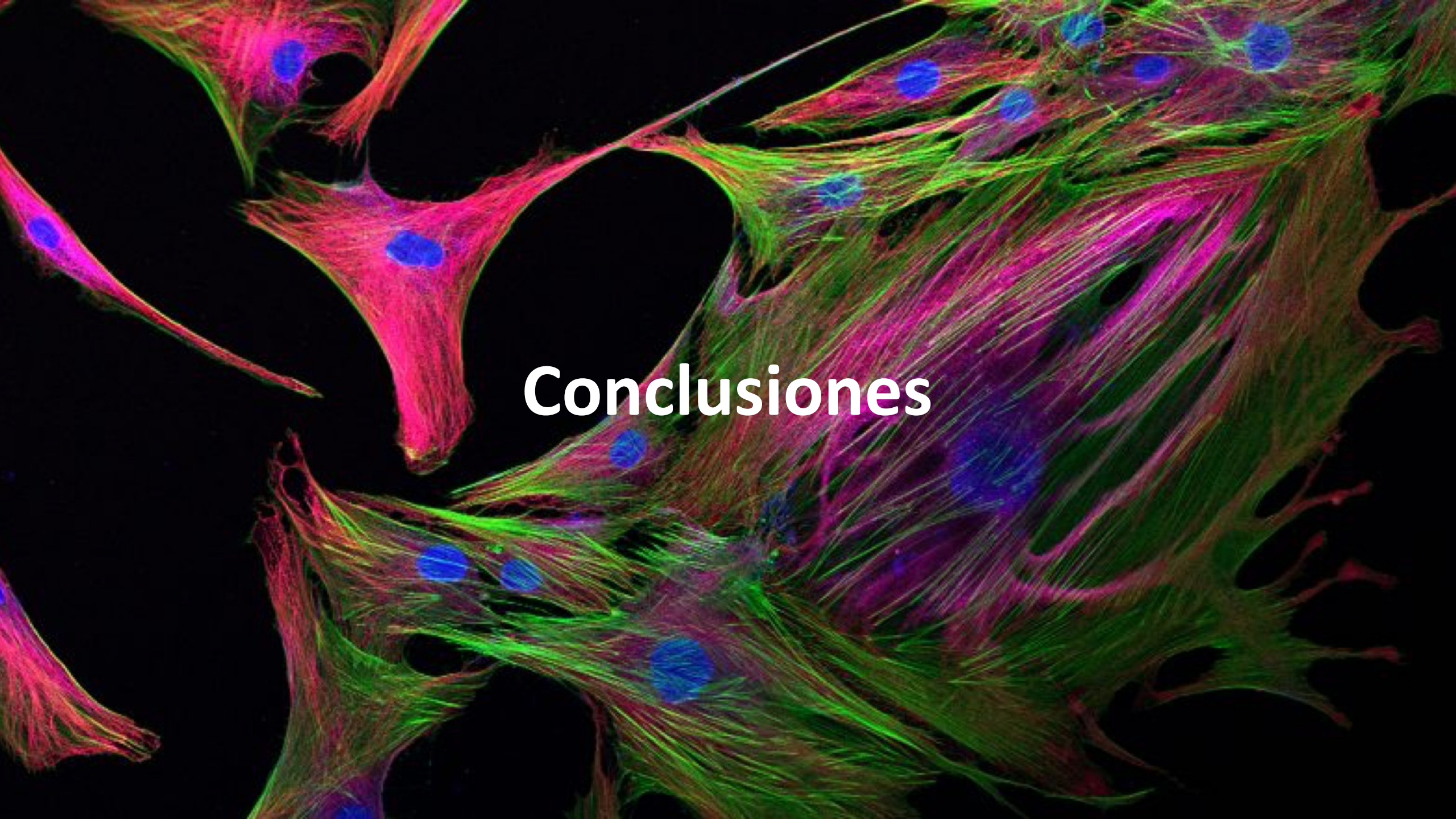
- 4 de los 14 pacientes tuvieron que abandonar el ensayo clínico (todos del grupo A):
 - 1 paciente decisión propia
 - 3 pacientes por progresión de la EICR crónica
- 3 de los 14 pacientes fallecieron durante el desarrollo del ensayo
- 10 pacientes completaron el ensayo clínico hasta semana 56 (6 grupo A y 4 grupo B):
 - 8 remisión completa
 - 2 remisión parcial
- Semana 56:
 - Todos los pacientes sin tratamiento con corticoides
 - 9 de 10 continuaban con ciclosporina



Resultados ensayo clínico

- Resultados finales:
 - El uso de CMM de tejido adiposo en combinación con esteroides y ciclosporina podría ayudar a conseguir un mayor grado de respuesta
 - Todos los pacientes redujeron o discontinuaron la terapia con esteroides al final del ensayo
 - Disminución del recuento de NK con la infusión de las CMM, aunque se recuperaron los niveles a lo largo del ensayo; lo que probablemente indicaba una mejora de la EICR
 - Grupo B → mejor recuperación de CD19 y NKs
 - Citoquinas proinflamatorias no disminuyeron a lo largo del ensayo
 - Ausencia de recaída en todos los pacientes



A fluorescence microscopy image showing a network of cells. The cells are stained with three different dyes: red, green, and blue. The red staining highlights the cytoplasm and some structural components, while the green staining highlights other structural components, possibly microtubules or actin filaments. The blue staining highlights the nuclei of the cells. The cells are interconnected, forming a complex, web-like structure. The background is black, making the colored cells stand out.

Conclusiones

1. La infusión de CMM de tejido adiposo es un proceso seguro
2. No se esperan reacciones severas importantes en el desarrollo del tratamiento
3. Posible papel beneficioso en el tratamiento y abordaje de la EICR
4. Son necesarios más ensayos clínicos para poder tener resultados mas fiables y determinantes





A fluorescence microscopy image showing a network of cells. The cells are stained with three different dyes: red, green, and blue. The red staining highlights the cytoplasm and some structural components, while the green staining highlights other structural components, possibly microtubules or actin filaments. The blue staining highlights the nuclei of the cells. The cells are interconnected, forming a complex, web-like structure. The background is black, making the colored cells stand out.

Gracias