

Cuidado paso a paso– Hepatotxicidad (inflamación del tejido hepático inducida por inmunoterapia)

Evaluación

Observe:	Escuche:	Reconozca:
<ul style="list-style-type: none">- ¿El paciente parece fatigado o apático?- ¿Aparece el paciente con ictericia?- ¿Tiene el paciente ojos amarillentos?- ¿El paciente parece que tiene picor?- ¿El paciente parece sudoroso?- ¿Tiene el paciente ascitis??	<ul style="list-style-type: none">- ¿Cambio en el nivel de energía/actividad diaria?- ¿Cambio en el color de la piel? Amarillamiento?- ¿Cambio en el color de las heces (más claras)?- ¿Cambio en el color de la orina (más oscuro / color té)?- Dolor abdominal: específicamente, ¿dolor en el cuadrante superior derecho?- ¿Moretones o sangrado más fácilmente?- ¿Fiebre?- ¿Aumento del picor?- ¿Cambio en el estado mental?- ¿Aumento de la sudoración?	<ul style="list-style-type: none">- Elevación en LFT<ul style="list-style-type: none">o AST / SGOTo ALT / SGPTo Bilirrubina (total / directa)- Alteración en la función GI- Síntomas como dolor abdominal, ascitis, somnolencia e ictericia.- Otras causas potenciales (viral, fármacos, progresión de la enfermedad)

Clasificación de Toxicidad: ULN

Grado 1 (Leve)	Grado 2 (Moderado)	Grado 3 (Severo)	Grado 4 (Potencialmente mortal)	Grado 5 (Muerte)
AST o ALT: > ULN - 3.0 × ULN	AST o ALT: > 3.0 × - 5.0 × ULN	AST or ALT: >5.0× – 20.0× ULN	AST or ALT: >20× ULN	
AST o ALT Abn. Línea Basal: > 1.5 × - 3.0 × ULN	Bilirrubina: > 1.5 × - 3.0 × ULN	Bilirrubina: >3.0× – 10.0× ULN	Bilirrubina: >10× ULN	
Bilirrubina: > ULN - 1.5 × ULN				

Manejo de la transaminitis (sin bilirrubina elevada)

Manejo de transaminitis de grado 2 o mayor con bilirrubina > 1.5x ULN: siga las recomendaciones de grado 4

Estrategia Global:

- Se deben determinar LFT y revisar los resultados antes de cada dosis de inmunoterapia
- Descartar causas infecciosas, no infecciosas y malignas. Descarte un nuevo episodio o reactivación de hepatitis viral, medicamentos (paracetamol, estatinas y otros medicamentos hepatotóxicos, o suplementos / hierbas), sustancias recreativas (alcohol); considerar la progresión de la enfermedad

Las infusiones de infliximab no se recomiendan debido a los posibles efectos hepatotóxicos

Grado 1 (Leve)	Grado 2 (Moderado)	Grado 3 (Severo)	Grado 4 (Potencialmente mortal)
<ul style="list-style-type: none">- La inmunoterapia se puede suspender si las LFT tienen tendencia al alza; Vuelva a verificar los LFT dentro de ~ 1 semana	<ul style="list-style-type: none">- Stop de inmunoterapia: vuelva a verificar los LFT diariamente x 3 días o cada 3 días; se reanuda inmunoterapia si LFT en Grado 0/1- Se suspenderá la inmunoterapia para toxicidad Grado 2 que dure > 6 (ipilimumab) o >12 semanas (pembrolizumab, nivolumab), o por la imposibilidad de reducir la dosis de esteroides <10 mg de prednisona o equivalente por día- Valore comenzar con esteroides* 0.5 mg - 1 mg / kg / día prednisona o equivalente (o dosis diaria total de metilprednisolona 125 mg IV)- Valore el ingreso hospitalario para los esteroides IV *- Si las LFT se normalizaron y los síntomas se resolvieron, los esteroides* se reducirán durante ≥4 semanas cuando la función se recupere- Una vez que el paciente regrese al inicio o al Grado 0-1, considere reanudar el tratamiento	<ul style="list-style-type: none">- Los esteroides * se iniciarán con 1-2 mg / kg / día de prednisona o equivalente diario por vía oral- Nivolumab se suspenderá permanentemente para eventos de Grado 3. Ipilimumab se suspenderá para cualquier evento de Grado 3, o pembrolizumab para cualquier evento recurrente de Grado 3 o evento de Grado 3 que persista ≥ 12 semanas- Ingreso para esteroides IV*- Ver si existe Infección por hepatitis R / O (infección aguda o reactivación)- LFT cada 1-2 días- Si la elevación sostenida es significativa y / o refractaria a los esteroides* emplear otro agente inmunosupresor:<ul style="list-style-type: none">o CellCept® (micofenolato de mofetilo) 500 mg - 1000 mg por vía oral cada 12 horas Oo Infusión de globulina antitumoral- Consulta a hepatología / gastroenterología- Considerar biopsia hepática- Si los LFT están estables / disminuyen diariamente durante 5 días consecutivos: disminuya la determinación LFT a cada 3 días, luego semanalmente- Si las LFT se normalizaron y los síntomas se resolvieron, los esteroides* se reducirán durante ≥4 semanas	<ul style="list-style-type: none">- La inmunoterapia se suspenderá permanentemente- Ingreso hospitalario- Los esteroides* se iniciarán a 2 mg / kg / día de prednisona o equivalente intravenoso diario- Valorar si infección por hepatitis R / O- LFT diarios<ul style="list-style-type: none">o Si la elevación sostenida y refractaria a los esteroides* añadir: CellCept® (micofenolato mofetilo) 500 mg - 1000 mg p.o. o IV q 12 horas O infusión de globulina antitumoral- Consulta a hepatología / gastroenterología- Considerar biopsia hepática- Si los LFT están estables / disminuyen diariamente durante 5 días consecutivos: disminuya la determinación de LFT a cada 3 días, luego semanalmente- Si las LFT se normalizan y los síntomas se resuelven, los esteroides* serán disminuidos lentamente durante ≥4 semanas

Implementación:

- Verificar la función hepática en cualquier paciente con antecedentes de hepatitis
- Establecer la identificación temprana y la evaluación de los síntomas del paciente.
- Instituir Establecer la intervención temprana con trabajo de laboratorio y visita al consultorio si se sospecha hepatotoxicidad.
- Grade la LFT y cualquier otro síntoma que lo acompañe
- Como se indicó en la estrategia general, no se usa infliximab debido a los efectos hepatotóxicos
- Evaluar la comprensión del paciente y la familia de las recomendaciones y la justificación
- Identificar barreras a la adherencia

* Administrando Corticoides:

Instrucciones / calendario de reducción de esteroides como guía/recomendación

- La disminución gradual debe tener en cuenta los síntomas que presente el paciente
- Seguimiento cercano en persona o por teléfono, según la necesidad individual y la sintomatología
- Los esteroides causan indigestión; proporcionar terapia antiácida diaria como prevención de la úlcera gástrica mientras toma esteroides (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones o bloqueador H2 si la dosis de prednisona es > 20 mg / día)
- Revisar los efectos secundarios de los medicamentos esteroideos: cambios de humor (enojado, reactivo, hiperactivo, eufórico, maníaco), aumento del apetito, sueño interrumpido, aftas orales, retención de líquidos
- Esté atento a los síntomas recurrentes a medida que los esteroides disminuyen (es posible que sea necesario ajustar la reducción)

Esteroides a dosis altas a largo plazo:

- Considere la profilaxis antimicrobiana (sulfametoxazol / trimetoprima dosis doble L / M / V; dosis única si se usa diariamente) o alternativa si es alérgica a las sulfas (por ejemplo, pentamidina inhalada)
- Valore profilaxis antiviral y antifúngica adicional
- Evite el alcohol / fármacos hepatotóxicos
- Si uso prolongado de esteroides, riesgo de osteoporosis; iniciar suplementos de calcio y vitamina D

BANDERAS ROJAS:

- Dolor abdominal intenso, ascitis, somnolencia, ictericia, cambios en el estado mental.

