



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES  
PULMONARES EN PACIENTES POST  
TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DR. CHRISTIAN ALEJANDRO LARA HERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DRA. LOURDES JAMAICA BALDERAS**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DRA. ALMUDENA CERVANTES CASTILLO**



**Ciudad de México. Febrero 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

---

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. LOURDES JAMAICA BALDERAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

DRA. MARIA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## **DEDICATORIAS.**

A mi padre y madre por el apoyo incondicional, a los que les debo todo lo que soy. A mis hermanos por los ánimos otorgados.

Gracias a mis maestros de especialidad, la Dra. Lourdes Jamaica y al Dr. José Luis Lezana, quienes compartieron su conocimiento, para poder continuar mejorando académicamente, confiando en mí para realizar este curso, siempre a favor de los pacientes. Le agradezco a la Dra. Almudena Cervantes por el tiempo y el apoyo dedicado para la realización de éste proyecto.

Gracias a la institución el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, por incluirme en su historia y poder ser parte de su equipo, al cual estoy orgulloso de pertenecer.

## INDICE.

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. ANTECEDENTES.....	3
4. MARCO TEÓRICO.....	6
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
7. JUSTIFICACIÓN.....	22
8. OBJETIVOS.....	23
9. MÉTODOS.....	24
10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	25
11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
13. RESULTADOS.....	30
14. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	32
15. CONCLUSIÓN.....	34
16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	35
17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
19. ANEXOS.....	39

## Resumen

Entre las complicaciones del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, las pulmonares tienen una incidencia del 40-60% <sup>(1)</sup>.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un procedimiento en el cual estas células precursoras son infundidas para restaurar la función de la médula ósea, afectada debido a enfermedades propias de la misma o como consecuencia de una alteración secundaria. <sup>(2)</sup>.

Las complicaciones pulmonares infecciosas eran las más conocidas y frecuentes, actualmente las complicaciones pulmonares no infecciosas representan un porcentaje cada vez más importante debido a los avances en la profilaxis y tratamiento de las infecciones <sup>(3)</sup>.

Se presenta un análisis observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal en donde se incluyen 40 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, durante el periodo del 2013 al 2017.

**Resultados:** Las complicaciones respiratorias se reportaron en el 72.5% (n = 29), de los pacientes post trasplantados. Las del tipo infeccioso las más frecuentes en un 65% (26/30 eventos) y las complicaciones no infecciosas con el 10% (4/30 eventos). Los síntomas y signos presentados predominó la tos en un 52.5% (n = 21). Disnea o dificultad respiratoria en el 47.5% (n = 19). Hipoxemia en 40% (n = 16), El diagnóstico principal fue la leucemia linfocítica aguda en 45% (n=18). El tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en los 40 pacientes fue alogénico relacionado en 77.5% (n = 31), alogénico no relacionado en 5% (n = 2) y autólogo en el 17.5% (n = 7). La mortalidad total fue de 20% (n = 8). Correspondiendo el 75% (n = 6) al grupo con complicaciones respiratorias. **Conclusión:** La incidencia de las complicaciones respiratorias en post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas fue del 72.5%, más frecuentes las de causa infecciosa en el 87% de los casos. La mortalidad fue mayor en los pacientes con trasplante de tipo alogénico y complicaciones respiratorias. Tomográficamente el hallazgo más identificado fue el engrosamiento de las paredes bronquiales.

**Palabras clave:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, incidencia, complicaciones respiratorias, mortalidad.

## **INTRODUCCIÓN.**

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas constituye actualmente el método de elección en el tratamiento de múltiples enfermedades hematológicas así como de tumores sólidos.

La marcada inmunodepresión tras el TPH predispone la incidencia de complicaciones pulmonares.

Hasta el 60% de los niños que reciben TMO presentarán dificultad respiratoria. De forma general, dicha dificultad respiratoria se relaciona con cambios restrictivos provocados por fibrosis del parénquima pulmonar, alteraciones en la difusión de la membrana alveolo-capilar, e infección por patógenos que, en el contexto de inmunosupresión, provocan daño regional.

Las fases de recuperación del sistema inmune pos-trasplante constituye una herramienta útil para saber reconocer y predecir las complicaciones pulmonares ya que las mismas son consecuencia de dicha alteración.

Inmediatamente pos-TPH existe una marcada neutropenia que dura entre dos a cuatro semanas, posteriormente el recuento de linfocitos se normaliza en dos meses. En total la inmunidad celular y humoral tarda seis a doce meses en recuperarse completamente. Es por ello que a lo largo de este período se pueden identificar tres fases inmunológicas bien definidas: la fase neutropénica (0-30 días pos-TPH), la fase temprana (30-100 días), la fase tardía (>100 días).

A pesar de que las infecciones continúan siendo la causa más frecuente de dificultad respiratoria en este grupo de pacientes, el número de casos de disnea de causa no infecciosa ha visto aumentada su incidencia e importancia. Debido fundamentalmente a los avances en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones.

En el presente trabajo, se describen las diferentes manifestaciones respiratorias tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, además de cuáles son los diagnósticos más comunes en nuestra población pediátrica, así como los hallazgos tomográficos que podemos identificar.

## **ANTECEDENTES.**

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento terapéutico introducido en la práctica clínica en las décadas de 1950-1960. Inicialmente era un procedimiento realizado como último recurso en pacientes terminalmente enfermos. A partir de 1968, en relación al éxito de los trasplantes HLA idénticos en niños con inmunodeficiencia congénita, la técnica se ha establecido como un estándar para ciertas enfermedades hematológicas y luego en otras entidades no hematológicas. (6)

La historia del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas periféricas, se desarrolla a partir de los reportes de estudios realizados por Edward Donnall Thomas (1920-2012) en la década del 50, en los que se logró la recuperación medular, inicialmente de animales sometidos a radiación y posteriormente se logró llevar a pacientes, gracias al desarrollo del conocimiento sobre el complejo mayor de histocompatibilidad, descubierto por Jean Dausset (1916-2009) en 1965. Se instauró el trasplante alogénico de médula ósea que progresivamente mostró resultados satisfactorios, en patologías que requieren la recuperación medular con células hematopoyéticas de un donante. Sin embargo, las diferentes complicaciones secundarias al trasplante alogénico como la enfermedad de injerto contra huésped y el gran interés por recuperar la función hematopoyética, así como el desarrollo de las técnicas de crío preservación celular, permitieron llevar a cabo los primeros trasplantes autólogos de médula ósea. La gran evolución de los diferentes tratamientos de soporte en pacientes pancitopénicos, ha permitido realizar los trasplantes con más frecuencia. En términos de la importancia del trasplante a nivel mundial, tenemos que según el registro del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula, en 2010 se reportaron 33362 trasplantes, de los cuales 20017 fueron trasplantes autólogos. En América Latina se reportó el primer trasplante hace más de 30 años y entre 1981 y 2009 fueron reportados al Centro Internacional de Investigación de Trasplante de Sangre y Médula Ósea, más de 13000 trasplantes, la mayor parte realizados por Argentina, México y Brasil. (4).

En México, la historia de los trasplantes de CPH puede dividirse en 2 etapas. La primera inicia en el año de 1980 cuando el Dr. Ricardo Sosa y sus colaboradores llevaron a cabo el primer TCPH en el Instituto Nacional de la Nutrición, en la Ciudad de México. La

segunda etapa comenzó a partir de 1995, con el entrenamiento en el extranjero de médicos mexicanos en TCPH.

El primer trasplante de CPH del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) fue realizado en octubre de 1989 por médicos del Servicio de Hematología, a una niña de 12 años con diagnóstico de AAG, sin embargo el resultado fue poco favorable y el procedimiento no volvió a realizarse hasta casi 10 años después. <sup>(2)</sup>

Se analizaron las historias clínicas de 150 pacientes, Hospital Privado Centro Medico de Córdoba, Argentina en el año 2007, en un análisis retrospectivo durante el periodo comprendido entre los años 1999 a 2004. El diagnóstico de complicaciones respiratorias se hizo cuando el paciente presentó síntomas tales como tos, disnea, expectoración, dolor torácico, hemoptisis, asociados a la presencia de nuevas alteraciones o progresión de las ya existentes en la radiografía o tomografía de tórax. Las complicaciones respiratorias se presentaron en el 27% de la población estudiada, con un total de 56 eventos. La presentación de las complicaciones respiratoria fue precoz en el 52% de los pacientes, con un tiempo de comienzo de 38.9+- 16.3 días, post trasplante. Tardía en el 48% de los casos con un inicio a los 353 +- 113.1 días.

Las complicaciones respiratorias de causa infecciosa, se presentaron en el 77% de los casos (43/56 eventos), y las no infecciosas en el 23% de los casos (13/56 eventos). El 38% de los pacientes requirió soporte ventilatorio: invasivo 60% (9/15) y no invasivo 40% (6/15). La mortalidad de los pacientes trasplantados fue de 25% (37/150), correspondiendo el 43% al grupo con complicaciones respiratorias. Las causas más frecuentes de mortalidad fueron sepsis 64%, síndrome de distres respiratorio agudo / insuficiencia respiratoria 18%, hemorragia pulmonar 6%, trombo embolismo pulmonar agudo masivo (6%), EICH pulmonar (6%).

En relación a la incidencia de las complicaciones respiratorias, el mayor impacto como factor de riesgo para la aparición de estas fue el tipo de trasplante alogénico 36% vs autólogo 17%, sin una diferencia significativa entre los alogénicos relacionados y no relacionados. <sup>(7)</sup>.

En un estudio realizado en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Se analizaron en forma retrospectiva los expedientes de 22 sujetos que recibieron un TCPH entre enero y diciembre de 2001. Se incluyeron 8 hombres y 14 mujeres. La mediana de

edad fue 30.7 años (16-46). Diecinueve pacientes recibieron un TCPH alogénico y 3 pacientes TCPH autólogo.

Tres enfermos desarrollaron neumonía bacteriana, en los días +7, +20 y +27 respectivamente. Sólo en uno se realizó broncoscopía con hallazgo de absceso pulmonar bilateral y en el cultivo de cánula endotraqueal hubo desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa*; la causa de la muerte en esta paciente estuvo directamente relacionada con la neumonía. En los otros dos casos pese a los datos radiográficos de neumonía, no hubo desarrollo de gérmenes en hemocultivos seriados y no se les realizó broncoscopía. Éstos además, tenían como morbilidad asociada enfermedad hepática veno oclusiva e insuficiencia renal aguda y en uno de ellos también se asoció pancreatitis aguda, lo que se conoce como síndrome de disfunción orgánica que fue la causa de su defunción. <sup>(8)</sup>.

## **MARCO TEÓRICO.**

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ha sido usado como un procedimiento que salva vidas en los niños quienes tienen enfermedades hematológicas, oncológicas, además de enfermedades metabólicas congénitas. Siendo el alogénico y autólogo los más utilizados. Las complicaciones pulmonares dependen de varios factores, incluyendo la quimioterapia intensiva pre-trasplante combinada con la radioterapia y las infecciones post-trasplante además de las complicaciones no infecciosas. Estas complicaciones han sido bien estudiadas en los adultos. La experiencia pediátrica es limitada, pero incluye a las mismas complicaciones respiratorias. <sup>(10)</sup>.

El TCPH tiene 2 objetivos principales: Sustituir la hematopoyesis del paciente, por ser insuficiente, total o parcialmente defectuosa o neoplásica. Permitir la administración de un tratamiento antineoplásico intenso con dosis muy elevadas de quimioterapia o radioterapia. En este caso, el TCPH es realmente un recurso de rescate que contrarresta la mielo supresión grave y, es potencialmente mortal del tratamiento antineoplásico. Para su curación, algunos tumores precisan un tratamiento de intensidad superior a la que se utiliza en los tratamientos estándar, pero inferior a la que origina muerte por toxicidad extra hematológica. Esto originaría mielo supresión prolongada o definitiva, si no se acompañara de la administración de CPH. Además, en el TCPH procedentes de un donador sano, las células inmunocompetentes derivadas del injerto son capaces de establecer una potente respuesta inmune en contra de las células neoplásicas residuales, fundamento que se conoce como enfermedad injerto contra tumor. <sup>(2)</sup>.

Considerando la inmunosupresión que presentan los pacientes con TMO se pueden distinguir tres fases con sus correspondientes complicaciones típicas. <sup>(12)</sup>

### **Primera fase o precoz.**

La fase que precede al injerto, es típicamente caracterizada por neutropenia prolongada y alteración en las mucosas. La combinación de neutropenia y mucositis, predispone a los pacientes a complicaciones infecciosas. Complicaciones no infecciosas como edema pulmonar, la hemorragia alveolar difusa también puede ocurrir.

En esta fase predominan las infecciones bacterianas (bacterias asociadas a vías centrales como *Staphylococcus* sp. y *Streptococcus* sp. y bacilos Gram negativos saprófitos del aparato digestivo) y fúngicas (en especial *Cándida* sp. y *Aspergillus* sp.). El edema pulmonar agudo no cardiogénico y la toxicidad por quimioterapia son causas de insuficiencia respiratoria no infecciosa que también pueden aparecer en esta fase. <sup>(13)</sup>

El edema pulmonar usualmente ocurre en la segunda o tercera semana después del TCPH. La incidencia exacta es desconocida, pero es un problema común. Los pacientes se presentan con comienzo agudo de disnea y características clínicas que incluyen ganancia ponderal de inicio rápido además de crepitantes bilaterales e hipoxemia. La radiografía de tórax muestra redistribución vascular de leve a severa e infiltrados intersticiales bilaterales, con o sin derrame pleural. Estos hallazgos son indistinguibles de otras causas cardiogénicas o no cardiogénicas de edema pulmonar. La sobre hidratación, transfusiones sanguíneas y la insuficiencia renal y hepática pueden contribuir al desarrollo de edema pulmonar. El manejo del edema pulmonar post TCPH, es similar al manejo del edema pulmonar secundario a otras causas.

La hemorragia alveolar difusa, complicación seria post TCPH, usualmente ocurre en la segunda o tercera semana después del trasplante. Usualmente ocurre en el 5% de todos los pacientes que se someten a TCPH y es más frecuente en trasplantes autólogos. Esta caracterizada por disnea de comienzo abrupto, tos no productiva, fiebre e hipoxemia; la hemoptisis es rara. Las anormalidades radiográficas en la radiografía de tórax, incluyen infiltrado intersticial bilateral. El diagnóstico se hace con lavado bronco alveolar, que muestra fluido hemorrágico y resultados de microbiología que excluyen infección pulmonar. Los factores de riesgo para el desarrollo de la hemorragia alveolar difusa incluyen quimioterapia intensiva, toxicidad por la radiación y edad mayor de 40 años. El diagnóstico temprano y la pronta intervención es crucial. Altas dosis de cortico esteroides pueden mejorar la sobrevida, y desarrollar el desarrollo de falla respiratoria secundaria, de cualquier forma el pronóstico de la hemorragia alveolar difusa es muy pobre. <sup>(10)</sup>

### **Segunda fase o temprana.**

Entre la primera y la tercera semana post trasplante, el síndrome de neumonitis idiopática se puede desarrollar. El diagnóstico se realiza por exclusión de otras causas, incluyendo las infecciosas. Su incidencia después del trasplante alogénico en pacientes adultos es de 10 al 15%, y el tiempo promedio del trasplante aproximadamente es de 45 días. Los

patrones histológicos sin neumonitis intersticial y daño alveolar difuso. Los síntomas de presentación incluyen disnea, tos no productiva, fiebre, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos. Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen TCPH alogénico, altas dosis de radiación, edad avanzada, leucemia mielocítica crónica, esplenectomía previa, enfermedad injerto contra huésped. No hay tratamiento efectivo aun probado, aunque los cortico esteroides pueden ayudar en algunos pacientes. El pronóstico es pobre. <sup>(13)</sup>

Una vez producido el injerto, el paciente ya sin neutropenia, presenta un menor riesgo para la infección por bacterias y hongos, siendo sin embargo susceptible a infecciones víricas (en especial por reactivación de citomegalovirus y herpes simple, ante defecto citotóxico de los leucocitos del paciente y defecto asociado de la inmunidad humoral). Esta fase suele tener una duración de 10 semanas pos trasplante.

**Fase de reconstitución inmune o tardía** (más allá del día 100 tras TMO): relacionado con fenómenos inflamatorios provocados por enfermedad injerto contra huésped (EICH). Las infecciones pasan a un segundo plano. <sup>(13)</sup>

La incidencia de complicaciones de comienzo tardío no infecciosas, han sido reportadas en el 10 – 23%. Estas complicaciones pulmonares obstructivas y restrictivas incluyen bronquiolitis obliterante, neumonía organizada criptogénica, y síndrome de toxicidad.

La bronquiolitis obliterante, una enfermedad obstructiva pulmonar, afecta la vía aérea pequeña y fue descrita por primera vez como una complicación tardía del TCPH alogénico, principalmente en pacientes sobrevivientes de enfermedad injerto contra huésped crónica, aunque pudiera ocurrir en cualquier momento. La incidencia de la bronquiolitis obliterante ha sido reportada en el 2% - 14% en receptores de TCPH alogénico, que han sobrevivido más de tres meses post TCPH. La causa es desconocida. Un mecanismo inmunológico que incluye, lesión del epitelio bronquial ha sido sugerido, pero otras causas tales como infecciones virales, también se han propuesto. La patogénesis se supone es multifactorial. Los pacientes generalmente se presentan con disnea, sibilancias y tos no productiva. Los hallazgos en la radiografía de tórax pueden ser mínimos con evidencia ocasional de atrapamiento aéreo. La TACAR de tórax muestra engrosamiento de la pared bronquial, aumento de trama vascular periférica, densidades pulmonares en mosaico con atrapamiento aéreo. <sup>(10)</sup>

La obstrucción al flujo de aire es lo que caracteriza a la bronquiolitis obliterante, una reducción en el FEV1, es comúnmente presentada en la enfermedad injerto contra huésped. Una enfermedad con patrón pulmonar obstructivo y la falta de respuesta a broncodilatadores, forma una base suficiente para realizar el diagnóstico de bronquiolitis obliterante. Aunque la biopsia pulmonar se requiere para confirmar el diagnóstico, es raramente requerida en la práctica. El diagnóstico de la bronquiolitis obliterante puede realizarse en base a los criterios clínicos, las anomalías en las pruebas de función pulmonar y TACAR, sin biopsia pulmonar abierta. El tratamiento se basa en incrementar la inmunosupresión, usualmente con prednisona y otros agentes, tales como ciclosporina o azatioprina. La bronquiolitis obliterante a menudo es progresiva y no responde a la terapia. Un rápido deterioro, demostrado con pruebas de función pulmonar y obstrucción severa (FEV1 <45%) se asocia a mal pronóstico. <sup>(10)</sup>

La neumonía organizada criptogénica es una complicación común tardía, en la mayoría de los casos la etiología es desconocida. Fue antes conocida como “bronquiolitis obliterante con neumonía organizada”. Esta condición se diferencia de la bronquiolitis obliterante por los cambios histológicos presentados; en la neumonía organizada criptogénica hay bronquiolitis proliferativa y alveolitis que afecta a las vías aéreas distales. Los pacientes con COP tienen un patrón restrictivo característico en pruebas de función pulmonar. Se manifiesta además con tos no productiva, fiebre de bajo grado y disnea. La radiografía de tórax se caracteriza por la presencia de infiltrados pulmonares en parche en múltiples lóbulos. La TACAR muestra consolidación en parches, particularmente con distribución peribroncovascular o periférica en pacientes inmunocompetentes, además de patrón de vidrio delustrado y nódulos. Los factores de riesgo para COP, incluyen ser receptor de TCPH alogénico y el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped. Los cortico esteroides son efectivos en el 60% de los pacientes con COP, pero las infecciones deben de ser cuidadosamente descartadas antes de iniciar el tratamiento.

Los receptores de trasplantes autólogos, que han recibido altas dosis de quimioterapia o radioterapia como acondicionamiento para TCPH, pueden experimentar toxicidad pulmonar, meses o años después de realizar el trasplante. Las radiografías de tórax no son específicas. La TACAR puede incrementar la detección de anomalías incluso si las radiografías son normales, pudiendo ayudar para establecer el diagnóstico. Es también útil la biopsia pulmonar guiada. <sup>(10)</sup>

Las bacterias que infectan a los receptores de un TCPH son agentes que colonizan la piel, el aparato respiratorio y el aparato digestivo. Los síndromes de infección encontrados en el primer episodio febril, en el periodo post TCPH durante la fase de pre injerto son debidos principalmente a Staphylococcus, Streptococo alfa hemolítico, bacilos Gram negativos tales como Escherichia coli, Klebsiella sp y Pseudomonas aeruginosa. En los episodios de fiebre subsecuentes son comunes las bacterias Gram positivos con resistencia a antibióticos como Staphylococcus, así como también Cándida sp y Aspergillus sp. La neumonía en esta fase suele ser típicamente bacteriana en contraste con la neumonía que se presenta en las fases de recuperación intermedia y recuperación tardía donde son más comunes la neumonía intersticial idiopática, la neumonía por virus citomegálico y las neumonías por hongos y encapsulados. <sup>(8)</sup>

### **Complicaciones infecciosas en el paciente con trasplante de médula ósea**

Como se ha indicado de forma previa en esta revisión, se debe considerar ante todo paciente con TMO y dificultad respiratoria, la posibilidad de que esta sea producida por una infección. Tanto para su evolución como para su etiología influye sobremanera la situación inmunológica del paciente. Se deben establecer aquellas medidas farmacológicas (profilaxis), de asepsia y de aislamiento que puedan evitar el desarrollo de estos cuadros. El tratamiento, en todos los casos, se basará en el soporte respiratorio adecuado a la situación clínica, el manejo de las posibles complicaciones y la utilización de una terapia antimicrobiana de muy amplio espectro dirigida contra bacterias, hongos y virus. <sup>(11,12)</sup>

### **Se describen a continuación las infecciones respiratorias en el paciente con TMO.**

#### **Infección pulmonar provocada por bacterias (neumonía bacteriana)**

Las bacterias causantes más prevalentes son aquellas que constituyen la flora bacteriana habitualmente colonizadora del aparato digestivo (gramnegativos, típicas en la fase precoz de neutropenia, y bacterias anaerobias) y la piel (Gram positivos que invaden el torrente sanguíneo asociados al uso de catéteres venosos centrales y/o epicutáneos; ante EICH debemos descartar siempre afectación por estos). La exploración clínica debe ser minuciosa con objeto de localizar posibles focos de infección. La radiografía de tórax mostrará típicamente imágenes de consolidación que serán confirmadas mediante TC torácica. <sup>(11)</sup>

La antibioterapia será de amplio espectro utilizando diferentes combinaciones de fármacos en función de la sospecha. Se sustituirá el antibacteriano utilizado de forma profiláctica por otro de espectro semejante o ampliado ante la posible resistencia por parte del agente causante de infección. <sup>(12)</sup>

### **Infección pulmonar producida por hongos.**

Cándida y Aspergillus. Constituyen el grupo de hongos que con más prevalencia generan infección en el paciente con TMO. Provocan una gran morbilidad con una mortalidad elevada en caso de mala respuesta al tratamiento (aproximada del 90% en infección por Aspergillus en algunas series). La profilaxis antifúngica con fluconazol ha disminuido el número de episodios de forma global seleccionando, en caso de producirse enfermedad, hongos con resistencia a este fármaco. <sup>(11)</sup>

La infección por Aspergillus es siempre nosocomial y está relacionada con el número de esporas en el aire. Es necesario monitorizar las mismas añadiendo además las medidas de aislamiento respiratorio pertinentes (flujo positivo en las habitaciones). <sup>(12)</sup>

Son factores de riesgo para infección fúngica un número de neutrófilos menor de 100 cels/microlitro durante un periodo de tiempo mayor a 7 días. Suelen presentar tos, fiebre y disnea progresiva asociando, en el caso de afectación por Aspergillus, dolor pleurítico, hemoptisis y sibilancias con mala respuesta al tratamiento broncodilatador.

La radiografía de tórax puede ser normal al inicio del cuadro siendo necesaria la realización de TC torácica, tanto para el diagnóstico precoz como para el seguimiento de la enfermedad (son altamente sugestivos de infección fúngica la presencia de nódulos pulmonares, cavitaciones con secuestro de parénquima pulmonar o el llamado «signo del halo»). Será necesario el estudio de muestras biológicas (lavado bronco alveolar, biopsia de lesiones) con objeto de obtener cultivo, ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o positividad serológica que oriente la etiología del cuadro (galactomanano en caso de Aspergillus). <sup>(12)</sup>

Se debe poner el acento en prevenir la infección. Como se ha comentado, la utilización de fluconazol de manera profiláctica está seleccionando formas de Cándida no albicans más virulentas y con mayor resistencia al tratamiento. De forma general como primera elección se recomienda el uso empírico de anfotericina B (liposomal o lipídica) o equinocandinas.

Fármacos como itraconazol, voriconazol y posaconazol constituirán tratamientos a utilizar en caso de mala respuesta o resistencia.

### **Infección pulmonar producida por virus**

En el TMO la enfermedad pulmonar de origen vírico aparecerá tanto por reactivación de un virus latente, ante la inmunosupresión producida por el tratamiento, como por primo infección. De manera general el patógeno que más frecuentemente produce daño pulmonar en el TMO es el citomegalovirus (CMV). A continuación se describen las infecciones víricas más frecuentes. <sup>(19)</sup>

#### **Citomegalovirus**

Generalmente ocurre en el día 50-60 postrasplante. Asocia una alta mortalidad siendo mayor en el TMO que la registrada en caso de trasplante de órgano sólido. Es rara en trasplantes autólogos a pesar de que también presentan una elevada tasa de infección.

Son factores de riesgo la seropositividad previa del receptor al TMO, pacientes cercanos a la edad adulta (más riesgo de infección), uso previo de radioterapia y EICH grave.

Es fundamental determinar la seropositividad tanto del donante como del receptor de forma previa al TMO. Se debe iniciar profilaxis con ganciclovir hasta el día 100 postrasplante. En caso de infección probable o demostrada se recomienda el uso de ganciclovir asociado a globulina específica anti-CMV. <sup>(19)</sup>

#### **Virus herpes**

Se produce generalmente por reactivación, siendo típica de esta la presencia previa de mucositis. En caso de primo infección, el paciente mostrará las lesiones cutáneas características de este virus. Son factores de riesgo la neutropenia prolongada y la seropositividad previa al trasplante.

En la exploración física se deben buscar lesiones cutáneas. Produce dos tipos de neumonía en función de la diseminación viral; neumonía focal única o múltiple en caso de diseminación desde orofaringe y neumonía difusa en caso de diseminación hematogena.

Se usará aciclovir a dosis elevadas siendo fundamental la profilaxis en aquellos pacientes que presenten seropositividad previa al trasplante.

## **Virus respiratorio sincitial (VRS)**

La infección por este virus asocia una elevada morbimortalidad siendo uno de los posibles causantes de neumonía idiopática. Acontece tanto en TMO autólogo como alogénico, siendo factores de riesgo realizar el trasplante en periodo epidémico de la enfermedad en la población general, por afectación en otros pacientes ingresados y en las visitas hospitalarias. <sup>(19)</sup>

La clínica remeda a la del paciente inmunocompetente (fiebre, tos, rinorrea y sibilancias en la auscultación) asociándose dificultad respiratoria progresiva. La sintomatología catarral suele aparecer de forma previa a la aparición de alteraciones radiológicas o imágenes compatibles.

La clínica es fundamental para el diagnóstico, siendo el test rápido para VRS en secreción nasofaríngea una herramienta muy útil para el mismo.

Está indicada la utilización de palivizumab (anticuerpo monoclonal) como profilaxis de infección en el TMO. Se puede aplicar ribavirina nebulizada en pacientes con infección demostrada y mala respuesta al tratamiento.

## **Virus de Epstein-Barr (enfermedad linfoproliferativa postrasplante)**

Está relacionada principalmente con TMO alogénico, habiéndose descrito con menor prevalencia en trasplante autólogo o de células madre periféricas. Es frecuente también su aparición en contexto de EICH (debido a la inmunosupresión necesaria para su manejo) o tras infusión de progenitores con células T deplecionadas en el trasplante. Genera clínica pulmonar con afectación radiológica inespecífica; es frecuente la presencia de adenopatías diseminadas junto con aumento de tamaño de órganos sólidos con capacidad hematopoyética (bazo e hígado). <sup>(19,20)</sup>

El tratamiento será de soporte asociando siempre rituximab (anti-CD20) que provocará la destrucción de los linfocitos infectados por el virus.

## **Infección pulmonar por mico bacterias**

Muy infrecuentes en el TMO siendo de mayor prevalencia en el trasplante de órgano sólido (en relación directa con la disminución de la inmunidad celular). Se debe descartar infección por tuberculosis en todos los pacientes subsidiarios de TMO. La realización de la

intrademorreacción de Mantoux debe ser valorada con precaución debido a la inmunosupresión que presentan estos pacientes (se incrementa el número de falsos negativos).

### **Infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecci***

Su incidencia ha disminuido desde el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol (menor dosis con administración 2-3 días por semana). Suele producirse en los 2 meses posteriores al trasplante. Se han descrito casos precoces en los primeros 14 días. Es típica una rápida progresión de la dificultad respiratoria con hipoxemia refractaria e incremento de LDH en estudio bioquímico. En la radiografía de tórax se observarán infiltrados difusos bilaterales que serán confirmados mediante TC de tórax. <sup>(11)</sup>

### **Disnea precoz de causa no infecciosa en el trasplante de médula ósea.**

#### **Neumonía idiopática**

Supone una causa importante de mortalidad tras un injerto medular exitoso alcanzando el 74% en algunas series. Tiene una incidencia aproximada del 10%. Se ha relacionado con infecciones bacterianas o fúngicas que no han sido diagnosticadas a pesar de realizar estudios complementarios. Este hecho ha llevado a considerar en la actualidad a los virus como probable agente causal.

Son factores de riesgo conocidos el uso de metotrexate como quimioterápico, realizar TMO a niños mayores de edad preescolar, largo intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad de base y el trasplante, una mala situación clínica previa al TMO, haber recibido elevadas dosis de radiación (efecto sumatorio con metotrexate y la seropositividad previa para citomegalovirus. <sup>(20)</sup>

Disnea, fiebre e hipoxemia son los tres signos asociados a este cuadro. Suele aparecer con mayor frecuencia entre los días 40-75 tras el injerto medular.

El diagnóstico deber ser siempre de exclusión. Es obligatorio descartar cualquier posible causa infecciosa de disnea e infiltrados pulmonares en el paciente con TMO. Resulta común objetivar en la radiografía de tórax infiltrados difusos intersticiales (90% de los casos) resultando la tomografía computarizada (TC) de tórax una herramienta útil para el diagnóstico diferencial. Puede resultar necesario realizar lavado bronquio alveolar (típico

el incremento de factor de necrosis tumoral alfa, TNF alfa) y biopsia transbronquial con intención de completar el estudio diagnóstico. <sup>(19)</sup>

El soporte respiratorio será la base del tratamiento (puede ser necesario el uso de ventilación mecánica invasiva). Como pilares del tratamiento médico se utilizarán corticoides (metilprednisolona a 2-5mg/kg/día que se incrementará en caso de mala respuesta) y etanercept (debe ser iniciado de manera precoz, se administrarán 2 dosis semanales observándose respuesta generalmente tras la segunda administración si es efectivo). Siempre se asociará terapia antimicrobiana de amplio espectro. Aun resolviéndose la neumonitis y logrando mejoría radiológica, la mortalidad es elevada (31%). Son factores de mal pronóstico la ausencia de respuesta al tratamiento y la necesidad de ventilación mecánica invasiva durante más de 7 días. <sup>(19)</sup>

### **Hemorragia alveolar difusa**

La incidencia oscila entre el 5 y el 20% independientemente del tipo de TMO. Suele producirse transcurridos 30 días desde el injerto. Asocia una mortalidad elevada sin tratamiento (hasta el 90%) alcanzando el 10-30% si muestra respuesta al mismo. Es un cuadro impredecible que no presenta factores de riesgo definidos exceptuando la situación clínica pre trasplante.

La clínica típica consiste en disnea, tos y dificultad respiratoria progresiva. La hemoptisis aparece en el 20% de los casos, no siendo esta imprescindible para realizar el diagnóstico<sup>30</sup>. Es muy típica la hipoxemia siendo un signo clave para su sospecha.

La radiografía de tórax suele ser sugestiva de edema agudo de pulmón con función cardiaca normal objetivada mediante ecocardiograma. La TC torácica es útil para valorar el grado de afectación. El lavado bronquial alveolar confirmará el diagnóstico obteniéndose un líquido hemático con abundantes neutrófilos y hemosiderina. <sup>(20)</sup>

Se debe realizar un tratamiento de soporte corrigiendo la trombocitopenia y la coagulopatía por consumo que suelen mostrar con relación al sangrado. Será necesario un balance hídrico restrictivo con asistencia respiratoria en función de las necesidades del paciente. En caso de requerir ventilación mecánica esta puede ser difícil debido a la restricción y alteración de la relación ventilación-perfusión producida por la hemorragia. Se administrará metilprednisolona a dosis altas (1 gramo/m<sup>2</sup>/día en 3 dosis) durante 5 días con descenso posterior si respuesta. A su vez se utilizará factor VII activado (90

mcg/kilo en dosis inicial de choque y después cada seis horas, hasta completar 7 dosis). Ante mala evolución se puede indicar tratamiento biológico con etanercept con el objeto de disminuir el componente inflamatorio que puede encontrarse en el seno del sangrado.

(20)

### **Enfermedad injerto contra huésped pulmonar.**

La EICH es la expresión del reconocimiento como extraños a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de los tejidos del receptor por el sistema inmunitario procedente del donante. El resultado es la agresión de distintos órganos diana del paciente por parte de una serie de células efectoras estimuladas del injerto (linfocitos T citotóxico, células NK), con el concurso de diversas citocinas (IL-2, TNF).<sup>(15)</sup>

Síntomas de enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar En etapas tempranas, los pacientes pueden estar asintomáticos o tener síntomas inespecíficos, como: disnea de leve a moderada y tos seca no productiva. El diagnóstico de la enfermedad, en general, se retrasa hasta que los patrones de función respiratoria y la estructura pulmonar se modifican significativamente; es entonces cuando los pacientes tienen disnea severa, disminución en la tolerancia al ejercicio y la tos incrementa. La fiebre (que sugiere infección agregada), la disnea y la tos pueden aparecer combinadas o no manifestarse. La historia clínica y exploración física completas son imprescindibles junto con estudios de laboratorio como: tipo de donador (no relacionado vs hermano compatible), compatibilidad HLA, radiación corporal total en el acondicionamiento, antecedente de infusión de linfocitos del donador, sexo del donador y receptor, edad del paciente, seropositividad de citomegalovirus en receptor y donador, antecedentes de tabaquismo, alergias, complicaciones infecciosas crónicas, enfermedad pulmonar previa o radiación torácica pre trasplante alogénico de células hematopoyéticas, lesión pulmonar aguda posterior a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, enfermedad de injerto contra huésped crónica en otro sitio anatómico, citometría hemática completa para buscar eosinofilia y concentraciones séricas de inmunoglobulinas ( IgG e IgA ).<sup>(14)</sup>

Pruebas de función pulmonar La espirometría, la pletismografía y la medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) son pruebas sencillas no invasivas para evaluar la función pulmonar posterior a trasplante alogénico de células hematopoyéticas en

adultos. Antes de que los síntomas y signos se manifiesten, muchos pacientes experimentan cambios funcionales y estructurales respiratorios. Las alteraciones pulmonares reflejadas como descenso de la capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital forzada (CVF), DLCO o el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) en el día +80 del trasplante alogénico de células hematopoyéticas se han asociado con mortalidad aumentada y disminución en la supervivencia. <sup>(15)</sup>

Estudios de imagen La radiografía de tórax convencional es un método sencillo para evaluar a estos pacientes; sin embargo, su sensibilidad y especificidad son limitadas en comparación con la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR), por eso ésta debe practicarse para evaluar las afecciones pulmonares en pacientes postrasplante alogénico de células hematopoyéticas<sup>(16)</sup>

### **Síndrome de fuga capilar**

Tiene una incidencia aproximada del 20%, independientemente del tipo de trasplante. Asocia una mortalidad del 90% en el caso de no iniciarse tratamiento. Ocurre aproximadamente en los 15 primeros días postrasplante.

Los edemas generalizados con presencia de líquido en pleura, pericardio y peritoneo constituyen los signos típicos de este síndrome siendo fundamentales para el diagnóstico. La radiografía de tórax típica es de imagen en edema agudo de pulmón sin fallo cardiaco.

La cortico terapia a dosis elevadas es la base del tratamiento. Se puede asociar concentrado de C1 inhibidor ante mala respuesta o situación clínica inicial grave (dosis de choque de 60 unidades/kg; posteriormente dos dosis de 30 unidades/kg y cuatro dosis de 15 unidades/kg cada 12 horas). <sup>(10)</sup>

### **Disnea tardía de causa no infecciosa en el trasplante de médula ósea**

#### **Bronquiolitis obliterante (BO)**

La incidencia en el TMO autólogo es baja siendo del 2 al 20% en el alogénico. Es típica su aparición a los 6-12 meses tras la infusión celular (en ocasiones se producen de forma precoz a los 3 meses) siendo útil la profilaxis mediante depleción de linfocitos T6. Posee una mortalidad a largo plazo del 20%, siendo factores de riesgo para su desarrollo la EICH y la hipogammaglobulinemia.

Produce una clínica larvada de tos, sibilancias y disnea progresiva. La radiografía de tórax suele ser normal o mostrar hiperinsuflación. Es útil la TC torácica que permitirá visualizar tanto atrapamiento aéreo como, en ocasiones, bronquiectasias. Si es posible, se deben realizar pruebas de función pulmonar donde se objetivará un patrón obstructivo (disminución de FEV1) con disminución en la difusión de óxido nítrico. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante la realización de biopsia transbronquial.

El tratamiento se basa en el uso de broncodilatadores y cortico terapia. Se utilizará tratamiento inmunosupresor más agresivo ante mala evolución (ciclosporina, azatioprina o mofetil micofelionato). En caso de asociar hipogammaglobulinemia se debe utilizar inmunoglobulina intravenosa de forma programada. De forma empírica se recomienda la utilización de eritromicina (intravenosa y nebulizada) ante el empeoramiento respiratorio como tratamiento coadyuvante. En el caso de dificultad respiratoria grave se debe iniciar terapia antimicrobiana de amplio espectro ante probable sobreinfección. <sup>(10)</sup>

### **Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada**

Complicación de una BO sobre infectada generalmente por una bacteria o un virus. Se comporta de este modo como una exacerbación del cuadro inicial con clínica semejante a la de un broncoespasmo grave. La radiografía de tórax puede mostrar consolidaciones con distribución alveolar que deben ser confirmadas mediante TC torácica.

El tratamiento se basa en el soporte respiratorio, uso de antimicrobianos (dirigidos contra bacterias, hongos y virus) y corticoides a dosis bajas cuando existen sibilancias evidentes con mala respuesta al tratamiento.

### **Neumonía intersticial**

Presenta una incidencia aproximada del 30% y una fisiopatología semejante a la neumonía idiopática. Un factor de riesgo es la presencia de EICH crónica por la inflamación y fibrosis progresiva del parénquima pulmonar que aparece en esta.

La fiebre asociada a tos seca y taquipnea con infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax constituyen el espectro clínico-radiológico típico de esta enfermedad. Es obligatorio descartar en todos los casos cualquier posible causa infecciosa.

Se procurará el bienestar respiratorio con tratamiento inmunosupresor asociado (metilprednisolona a dosis bajas que se incrementará si no asocia respuesta añadida al resto de inmunosupresores utilizados para el tratamiento de EICH). <sup>(10)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que 1 de cada 4 niños sometidos a trasplante de médula ósea (TMO) requieren ingreso en UCIP siendo la supervivencia global del 30%. La insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Es la causa más frecuente de ingreso en UCIP en los pacientes oncológicos. (13).

A pesar de que los avances en las técnicas de trasplante, el manejo inmunosupresor, la profilaxis y el tratamiento antibiótico de las enfermedades infecciosas, han posibilitado la supervivencia a largo plazo de los receptores del trasplante, estos están expuestos a desarrollar complicaciones graves y potencialmente fatales.

El compromiso pulmonar es una de las principales complicaciones en los pacientes con trasplante de médula ósea y según la literatura, pueden ocurrir hasta en el 60% de los trasplantados.

La mortalidad del paciente inmunodeprimido con complicaciones pulmonares depende de la severidad de la enfermedad, la necesidad de ventilación mecánica, pero también del retraso en el diagnóstico. En este caso debido a la variedad de diagnósticos en las que se puede aplicar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, las comorbilidades son múltiples, además que por la edad de los pacientes las pruebas de función pulmonar no están indicadas. Siendo descritas como una valiosa herramienta diagnóstica en pacientes adultos.

Los hallazgos radiológicos son un pilar a la hora de diagnosticar las complicaciones pulmonares. Siendo aún la radiografía de tórax la primera herramienta diagnóstica, el rol de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es cada vez más preponderante, debido a que la radiografía de tórax puede ser normal si no hay cambios significativos. La TCAR no sólo es útil en la detección de enfermedad pulmonar sino que participa en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Por lo que se debe de prestar especial importancia a los síntomas respiratorios, que se pueden presentar en edades pediátricas y que deben de levantar nuestra sospecha diagnóstica para iniciar con tratamiento oportuno.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la frecuencia de manifestaciones pulmonares encontradas en los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”?

## **JUSTIFICACION**

Se decidió realizar este estudio debido a que dentro del rango de complicaciones presentadas en los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, las complicaciones respiratorias son la causa más importante de mortalidad. Además que la clínica asociada puede ser inexistente hasta catastrófica y de rápida evolución, aunado a que la experiencia en pacientes pediátricos es limitada.

Requiriendo identificar las manifestaciones iniciales, tanto clínicas como los cambios en los estudios de imagen realizados más comúnmente en nuestro país. Tratando de mejorar la sobrevida en pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.

## **OBJETIVOS**

Determinar la frecuencia de manifestaciones pulmonares presentadas en los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, atendidos en el Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez en el periodo comprendido del año 2014 - 2018”

### **Objetivos específicos.**

1. Describir las características clínicas de la población en estudio
2. Describir las comorbilidades encontradas en los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.
3. Describir cuales son los cambios radiológicos presentados en la tomografía de tórax
4. Identificar los cambios en las pruebas de función pulmonar realizadas.
5. Describir en qué periodo de tiempo posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se presentó complicaciones respiratorias.
6. Describir que tipo de complicaciones se presentaron (infecciosas/no infecciosas) en los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

**Diseño de estudio:** Observacional – Descriptivo – Retrospectivo - Longitudinal.

**Tipo de investigación:** Observacional.

**Tipo de diseño:** Descriptivo.

**Método de observación:** Retrospectivo.

**Temporalidad:** Longitudinal.

**Población:** Pacientes pos-trasplantados de células hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Periodo de realización:** 2013-2017.

**Plan de análisis de datos:** Estadístico.

**Criterios de inclusión:** Paciente pos-TPH del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2013-2017.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con expedientes incompletos o que no se encontraran en el archivo clínico del Hospital Infantil de México.

**Criterios de eliminación:** Pacientes que perdieron su seguimiento.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
<b>Edad</b>	Tiempo que una persona ha vivido desde el nacimiento	Datos obtenidos en el expediente clínico	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• años</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Clasificación anatómica y cromosómica	Datos obtenidos en el expediente clínico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
<b>Tipo de trasplante de medula ósea</b>	Trasladar un órgano desde un organismo donante a otro receptor, para sustituir en este al que está enfermo o inútil	Datos obtenidos en el expediente clínico	Categórica dicotómica.	Autólogo (1) Alogénico (2)
<b>Diagnóstico de base</b>	Entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud el cual motiva el trasplante.	Datos obtenidos en el expediente clínico	Categórica policotómica	Leucemia linfocítica aguda (1), Leucemia granulocítica crónica (2), Leucemia mieloide aguda (3), Anemia aplásica (4), Tumores (5). Otros (6)
<b>Comorbilidades</b>	Enfermedades coexistentes o adicionales debidas o no al diagnóstico inicial que pueden incrementar la morbimortalidad	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonías</li> <li>• Neumonitis intersticial</li> <li>• Fibrosis pulmonar</li> <li>• HAP</li> <li>• Desnutrición</li> <li>• ERGE</li> <li>• Alteración en la mecánica de la deglución</li> <li>• PCA</li> <li>• Otras</li> </ul>
<b>Manifestación clínica: Disnea</b>	Dificultad de respirar	Registro en el expediente de "taquipnea, ortopnea, aleteo nasal, retracciones,	Cualitativa dicotómica	Sí (1) ó No (2).

		uso de músculos accesorios, arritmia respiratoria o alternancia de respiración costal con respiración abdominal		
<b>Manifestación clínica: Fiebre</b>	Elevación de la temperatura corporal por arriba de la variación diaria normal la cual se modifica de acuerdo a la edad.	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí (1) ó No (2).
<b>Manifestación clínica: Dolor pleurítico.</b>	Sensación álgida localizada en la zona situada entre el diafragma y la fosa supraclavicular.	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí (1) ó No (2).
<b>Manifestación clínica: Tos</b>	Acto reflejo que provoca la salida de aire a gran velocidad y presión.	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Sí (1) ó No (2).
<b>Manifestación clínica: Hipoxia</b>	Déficit de oxígeno en un organismo	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa dicotómica.	Sí (1) ó No (2).
<b>Pruebas de Función pulmonar</b>	Espirometría, Pletismografía, Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa politómica	Restricción, obstrucción, atrapamiento aéreo, disminución o aumento de la difusión de dióxido de carbono.
<b>Tomografía de tórax</b>	Imagen que resulta de la reconstrucción bi o tridimensional de un tejido a través de una computadora, después de que fotones de radiación son absorbidos por sensores electrónicos.	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patrón reticular</li> <li>- Patrón nodular</li> <li>- Patrón de consolidación</li> <li>- Derrame pleural</li> <li>- Atelectasias</li> <li>- Engrosamiento de paredes bronquiales</li> <li>- Bronquiectasias</li> </ul>

<b>Tiempo de presentación de las complicaciones</b>	Lapso de tiempo medido en días, en la cual se presentan manifestaciones pulmonares	Datos obtenidos del expediente clínico	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 a 30 días</li> <li>- 30 a 100 días</li> <li>- &gt; 100 días</li> </ul>
<b>Ventilación mecánica</b>	Forma de soporte invasivo destinada a optimizar el intercambio gaseoso y el estado Clínico	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa dicotómica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si (1)</li> <li>- No (2)</li> </ul>
<b>Mortalidad</b>	Proporción de personas que fallecen respecto al total de la población en un período de tiempo.	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si (1)</li> <li>• No (2)</li> </ul>

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se solicitara previamente permiso para el estudio a las autoridades del hospital, y los datos obtenidos serán guardados bajo confidencialidad a fin de evitar la manipulación del mismo, por personas ajenas al estudio.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos obtenidos del archivo del Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” y se recopilaron en una ficha con preguntas elaboradas abiertas o cerradas en base a las variables de estudio. Los datos se almacenaron y se analizaron en el software estadístico Excel para Windows versión 2010.

## RESULTADOS.

El estudio se realizó en el HIMFG durante el periodo de 2013-2017, los cuales cumplieron los criterios de inclusión 40 40 pacientes, con un promedio de edad de 9.1 años, con un rango de 9 a los 12 años (30%), el más representativo. Con relación al sexo se encontró predominio del sexo masculino en un 57.5% (n = 23), en comparación al 42.5% (n = 17) del sexo femenino.

Se describieron complicaciones pulmonares infecciosas y no infecciosas, además de complicaciones no pulmonares, tales como enfermedad injerto contra huésped cutáneo, hepático y gastrointestinal, sumando un total de 46 eventos de complicaciones post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. (Ver tabla 1) El grupo de complicaciones pulmonares se englobó en 30 eventos. Las complicaciones respiratorias se reportaron en el 72.5% (n = 29), de los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas. Siendo las del tipo infeccioso las más frecuentes en un 65% (26/30 eventos) y las complicaciones no infecciosas con el 10% (4/30 eventos). La presentación de las complicaciones respiratorias fue precoz (0 – 30 días post trasplante) en el 40% (n = 16) de los casos. Temprana o segunda fase (30 – 100 días post trasplante), en el 22.5% (n = 9), de los casos. Y tardía o en la fase de reconstitución inmune en un 40% (n = 19), de los casos. (Ver tabla 1).

Dentro de los síntomas y signos presentados de los eventos reportados en pacientes incluidos en el estudio predominó la tos en un 52.5% (n = 21), de los eventos. Seguido de la disnea o dificultad respiratoria en el 47.5% (n = 19). Hipoxemia en 40% (n = 16), de los eventos, expectoración en 27.5% (n = 11) y hemoptisis en 5% (n = 2), describiéndose además sibilancias en 7.5% (n = 3) de los eventos descritos. La fiebre estuvo presente en el 27.5% (n = 11) de los eventos reportados. (Ver gráfico 1).

Dentro de los diagnósticos principales se encuentra la leucemia linfocítica aguda en 45% (n=18), neuroblastoma en 15% (n = 6), leucemia mielocítica aguda 12.5% (n = 5). Seguido de aplasia medular en 10% (n = 4). Además de diagnósticos como el rabdomiosarcoma rabdoide primario inguinal, adrenoleucodistrofia, trombocitopenia amegacariocítica, sarcoma de Ewing de partes blandas metastásico y neutropenia congénita grave; con un caso cada uno. (Ver tabla 1)

El tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas utilizado en los 40 pacientes fue alogénico relacionado en 77.5% (n = 31), alogénico no relacionado en 5% (n = 2) y autólogo en el 17.5% (n = 7). (Ver tabla 1).

De los 40 pacientes ingresados al estudio se realizó tomografía de tórax, en 33 pacientes, en las cuales los hallazgos tomográficos más visualizados fue el engrosamiento de paredes bronquiales en un 30% (n = 12), seguido de patrón de consolidación en 27.5% (n = 11) de las tomografías realizadas. Se identificaron atelectasias en 12.5% (n = 5) de las tomografías. Patrón reticular observado en 22.5% (n = 9). Patrón nodular en 7.5% (n = 3), así como bronquiectasias en 5% (n = 2), y derrame pleural en 2.5% (n = 1). (Ver tabla 2)

La mortalidad total de los pacientes trasplantados fue de 20% (n = 8). Correspondiendo el 75% (n = 6) al grupo con complicaciones respiratorias. La mortalidad de los pacientes con asistencia ventilatoria fue de 66.6% (n = 6). (Ver tabla 1).

## **DISCUSIÓN.**

En la actualidad el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, es una opción terapéutica vital en pacientes con una gran variedad de enfermedades hematológicas, genéticas y de tumores sólidos. Se han hecho avances en las técnicas y protocolos de trasplantes de células progenitoras, incluyendo la inmunosupresión, la profilaxis antibiótica, además de mejorar los tratamientos de las enfermedades infecciosas. Aumentando la supervivencia de los receptores de trasplante, en comparación con años previos. Incluso con los avances y mejora de técnicas, los pacientes pueden desarrollar un gran número de complicaciones siendo tan graves que podrían ser fatales.

El compromiso pulmonar ya sea de carácter infeccioso o no infeccioso, según la literatura se puede desarrollar hasta en un 60% de los casos y una vez instaurado, es causa de mortalidad hasta en el 90% de los pacientes. Identificándose incluso con mayor incidencia en la población pediátrica en este estudio, llegando a presentar manifestaciones pulmonares hasta en un 72.5% de los pacientes incluidos. El diagnóstico predominante en esta población fue la leucemia linfocítica aguda en el 45% de los pacientes.

Las complicaciones respiratorias del tipo infeccioso fueron las predominantes, corroborándose en la población pediátrica estudiada, lo que describe la literatura previamente. Alcanzando este tipo de complicaciones hasta un 87% de todos los eventos descritos dentro de las complicaciones pulmonares. Siendo más frecuentes en los pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, debido a la inmunosupresión secundaria a la preparación, además de continuar posterior al trasplante.

Los síntomas más frecuentes fueron la tos en más de la mitad de los eventos con 52.5%, seguido de disnea o dificultad respiratoria en 47.5% y fiebre en 27.5% de los eventos reportados. Cabe destacar que el dolor pleurítico que se describe en estudios de adultos, no se presentó en la población pediatría en cuestión.

Acompañados de necesidad de alguna modalidad de ventilación por hipoxemia en 40% de los casos. Relacionándose la ventilación mecánica con el 66.6% de la mortalidad en los pacientes que presentaron complicaciones respiratorias y que requirieron ventilación invasiva. Siendo el 100% de los pacientes fallecidos receptores de trasplante alogénico de medula ósea. Acompañándose con algún grado de desnutrición como comorbilidad.

En este grupo de estudio las complicaciones no infecciosas fueron solo en 4 pacientes (23%).

Dentro de los hallazgos tomográficos encontrados predominó el engrosamiento de paredes bronquiales en un 30% de los estudios realizados. Seguido por los patrones de consolidación en 27.5%, y patrón reticular en 22.5%, recordando que se pueden presentar una combinación de patrones y hallazgos radiológicos en un solo estudio, se observaron además atelectasias, derrame pleural y bronquiectasias.

No fue posible relacionar las complicaciones respiratorias, con las pruebas de función pulmonar debido a que en algunos casos no se realizaron por la edad del paciente, además que en muchas ocasiones la estabilidad clínica del paciente, no permitía la realización de los mismos, al no cumplir con criterios de aceptabilidad.

## **CONCLUSIONES.**

Como resultado de los pacientes incluidos en nuestra casuística podemos concluir que la frecuencia de las complicaciones respiratorias en post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas fue del 72.5%, siendo en su mayoría las de causa etiología infecciosa en el 87%. La mortalidad se incrementó en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de tipo alogénico aunado a complicaciones respiratorias (75%). Tomográficamente el hallazgo más identificado fue el engrosamiento de las paredes bronquiales (30%), probablemente por la respuesta inflamatoria secundaria a las complicaciones infecciosas descritas, que se presentan en la mayoría de los casos, acompañándose con patrones de condensación (27.5%) y reticulares (22.5%).

## **LIMITACION DEL ESTUDIO**

Es un estudio retrospectivo del cual se obtuvo información de un pequeño número de pacientes debido a que son pacientes referidos a un hospital de tercer nivel, aunado a la carencia de estudios tomográficos en la totalidad del grupo.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

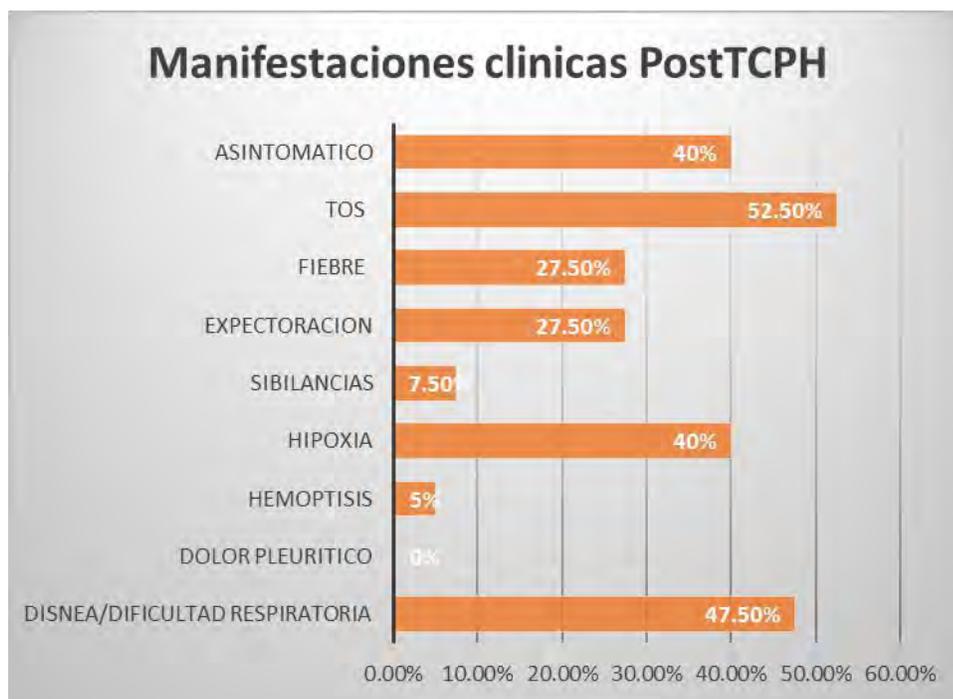
ACTIVIDADES	TIEMPO DE DURACIÓN												
	jun-17	jul-17	ago-17	sep-17	oct-17	nov-17	dic-17	ene-18	feb-18	mar-18	abr-18	may-18	jun-18
Planteamiento del Problema													
Búsqueda de Información													
Realización de Portafolio													
Presentación pregunta de investigación													
Búsqueda de información referente al tema													
Estructuración de proyecto de tesis													
Planteamiento de objetivos													
Selección de variables y metodología													
Selección de pacientes por expediente clínico													
Captura de Información													
Análisis de Información													
Comparación y reporte de resultados													
Conclusiones del estudio realizado													
Estructuración final de tesis													
Entrega formal de tesis													

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*. 1996;109:1066-1077.
2. Félix Gaytán-Morales, Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría; *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013;12(3):174-181
3. Benegas-UM, Sarbu-N, Arguis-P, Caralt-MT, Perea-RJ, et al; Complicaciones pulmonares pos-trasplante de precursores hematopoyéticos. 31 Congreso Nacional; Granada, 25-28 de mayo de 2012; Barcelona, España; Sociedad Española de Radiología Médica 2012.
4. M. Duarte, • Bogotá, D.C. (Colombia), Trasplante autólogo de médula ósea; Editorial. *Acta Med Colomb Vol. 37 N° 4 ~ 2012*.
5. Julia Palma B., Cristián Sotomayor F. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría; *Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante*; Capitulo XIV. Pag, 561-623.
6. Jorge Alfaro L, Néstor González G. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2008; 19; 5 – 14.
7. Ariel Blua, Tania Vallone. Complicaciones respiratorias en trasplante de medula osea; Servicios de Neumología, hematología y oncología Hospital Privado Centro Medico de Cordaba; *Revista Argentina de Medicina Respiratoria*, 2007, N.1 3 – 9.
8. Diaz de León MA, Sanchez Valle E, Aguilar Hinojosa N. Neumonía bacteriana en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2003;17(5):159-161.
9. A. Garcia Salido, M. Nieto Moron, J. Dificultad respiratoria en el niño sometido a trasplante de medula osea. *Med. Intensiva*. 2011; 35 (9): 659 – 577.
10. R. C. Ribeiro, Carlos Rodríguez; Turcios –Fink. Pulmonary Manifestations of Pediatric diseases. Saunders Elsevier 2009. Capitulo 7; Pag. 135 – 167
11. S. Meyer,H. Reinhard,S. Gottschling,H. Nunold,N. Graf. Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients *Pediatr Hematol Oncol*, 21 (2004), pp. 175-195

12. M. Eikenberry, H. Bartakova, T. Defor, I.Y. Haddad, N.K. Ramsay, B.R. Blazar. Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation; *Biol Blood Marrow Transplant*, 11 (2005), pp. 56-64.
13. G. Oñoro Otero. Insuficiencia respiratoria aguda en niño oncológico sometido a trasplante de médula ósea. III curso intensivo para residentes de cuidados intensivos Pediátricos. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2011 Ergon.
14. D. Fernández-Lara, M. Domínguez-Cid, G. J. Ruiz-Delgado. Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Rev Hematol Mex* 2013;14:138-144.
15. C. Brufau Redondo, G. Fernández Blasco y J. Vallejo Llamas. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético.
16. Chien JW, Madtes DK, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 429-435.
17. Kaya-Z, Weiner-DJ, Yilmaz-D, Rowan-J, Goyal-RK; Lung Function, Pulmonary Complications, and Mortality after Allogeneic Blood and Marrow Transplantation in Children; *Biol Blood Marrow Transplant*; Marzo 2009; 15:817-826.
18. Walter-EC, Orozco-LM, Ramírez-SA, Vigorito-A, Campregher-PV, et al; Lung Function and Long-Term Complications after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant; *Biol Blood Marrow Transplant*; Agosto 2009; 16:53-61 (2010).
19. J.M. Collaco, W.A. Gower, P.J. Mogayzel Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications *Pediatr Blood Cancer*, 49 (2007), pp. 117-126
20. S. Ewig, A. Torres, R. Riquelme, M. El-Ebiary, M. Rovira, E. Carreras, Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU *Eur Respir J*, 12 (1998), pp. 116-12

## ANEXOS.



**Gráfico 1.**

### Características clínico epidemiológicas de los pacientes. (Tabla 1)

Sexo	N. Pacientes	Porcentaje
Masculino	23	57.5
Femenino	17	42.5
Total	40	100%
Edad (años)	N. Pacientes	Porcentaje
0 a 3	3	7.50%
3 a 6	9	22.50%
6 a 9	7	17.50%
9 a 12	12	30%
12 a 15	6	15%
15 a 18	3	7.50%
Diagnostico de base	N. Pacientes	Porcentaje
Leucemia linfoide aguda	18	45%
Leucemia mieloide aguda	5	12.50%
Linfoma de Hodgkin	1	2.5
Neuroblastoma	6	15%
Aplasia medular	4	10%
Anemia de Fanconi	1	2.50%

Rabdomiosarcoma rabdoide primario inguinal	1	2.50%
Adrenoleucodistrofia	1	2.50%
trombocitopenia amegacariocitica	1	2.50%
Sarcoma de Ewing de partes blandas metastásico	1	2.50%
neutropenia congénita grave	1	2.50%
<b>complicaciones respiratorias</b>		
	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Si	29	73%
No	11	27.5
<b>Tipo TMO</b>		
	<b>N. Pacientes.</b>	<b>Porcentaje</b>
Autólogo	7	17.50%
Alogénico relacionado	31	77.50%
Alogénico no relacionado	2	5%
<b>Tipo de complicaciones</b>		
	<b>Eventos</b>	<b>Porcentaje</b>
Infecciosas pulmonares	26	87%
No infecciosas pulmonares	4	23%
	<b>Total:</b>	<b>100%</b>
Otras (EICH hepático y cutáneo)	16	
<b>Mortalidad</b>		
	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Mortalidad General	N: 8	20%
Mortalidad relacionada a complicaciones pulmonares	N: 6	75%
<b>Mortalidad relacionada con ventilación mecánica</b>		
	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Mortalidad relacionada con ventilación mecánica	6	66.60%

**Tabla 2. Hallazgos tomográficos identificados en pacientes Post transplant de células progenitoras hematopoyéticas.**

Hallazgos tomografía de tórax	N.	Porcentaje
Patrón reticular	9	22.50%
Patrón nodular	3	7.50%
Patrón de consolidación	11	27.50%
Derrame pleural	1	2.50%
Atelectasias	5	12.50%
Engrosamiento de paredes bronquiales	12	30%
Bronquiectasias	2	5%
Normal	7	17.50%