

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

150

INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN PACIENTES
PEDIATRICOS SOMETIDOS A TRANSPLANTE
ALOGENICO DE PROGENITORES
HEMATOPOYETICOS.

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. DALIA ORDOÑEZ MONTES

297765

ASESOR DE TESIS: DRA. INES MONTERO PONCE



IMSS

MEXICO, D. F.

JUNIO 2001.



Universidad Nacional
Autónoma de México



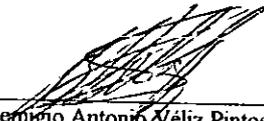
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

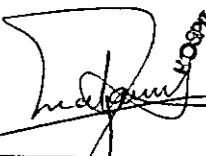
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

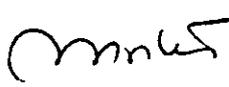
HOJA DE Vo.BoS.



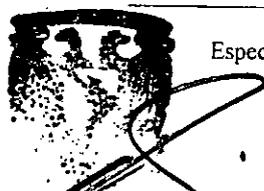
Dr. Remigio Antonio Véliz Pintos.
Profesor Titular del Curso de Pediatría.



Dr. José Luis Matamoros Tapia
Jefe de la División de Educación Médica e Investigación.



Dra. Inés Montero Ponce.
Especialista en Hematología Pediátrica.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por el milagro de la vida y la sabiduría para alcanzar mis metas.

A MI HIJA

Por esas horas de soledad y por tu hermosa sonrisa que es un impulso para salir adelante.

A MI ESPOSO

Por su cariño, apoyo y compañía en los momentos difíciles.

A MI MADRE

Por su sacrificio y amor, que me han permitido llegar hasta este momento importante en mi vida.

A MI HERMANA

Por su bondad y apoyo incondicional.

A MIS AMIGOS

Por su amistad verdadera.

A LA DRA. MONTERO

Por su valiosa colaboración para la realización de este trabajo.

D.O. M.
Junio 2001

INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	2
III.	MATERIAL Y METODOS	11
IV.	RESULTADOS	12
V.	DISCUSIÓN	23
VI.	CONCLUSIONES	24
VII.	BIBLIOGRAFÍA	25
VIII.	ANEXO	27

I. RESUMEN

INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGENICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

MONTERO PONCE I., ORDÓÑEZ MONTES D. HEMATOLOGIA PEDIATRICA, HOSPITAL GENERAL, C. M.N. LA RAZA.

INTRODUCCIÓN: El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una modalidad terapéutica de elección en diversas hemopatías, neoplásicas, no neoplásicas, inmunodeficiencias congénitas, neoplasias sólidas y enfermedades autoinmunes. Dicho procedimiento lleva a diversas complicaciones derivadas del rechazo; reacción injerto contra huésped (EICH), enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH), falla de injerto e infecciones, entre otras. Por lo que se considera necesario conocer que tipo de complicaciones se presentan más frecuentemente en la población pediátrica mexicana, a fin de identificar los factores que influyen en la presentación de las mismas, y tratar de eliminarlas o modificarlas y en su caso abatir la morbimortalidad, para una mejor sobrevida.

OBJETIVO: Evaluar las principales complicaciones que presentaron los pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General, C. M. N. "la Raza".

DISEÑO: Encuesta descriptiva, observacional, retrospectiva y transversal.

MATERIAL Y METODOS: Expedientes clínicos de 40 pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; del periodo comprendido entre octubre de 1989 a febrero del 2001.

RESULTADOS: Se revisaron 40 expedientes clínicos de los pacientes en estudio, de los cuales 21 fueron del sexo masculino y 19 del sexo femenino. El rango de edad abarcó de 3 a 15 años con un promedio de 9 años. Los diagnósticos de estos pacientes fueron: Anemia aplásica (15 pacientes), leucemia granulocítica crónica (6 pacientes), leucemia mieloblástica aguda (6 pacientes), aplasia pura de serie roja (6 pacientes), leucemia linfoblástica aguda (4 pacientes), anemia tipo Fanconi (2 pacientes) y 1 paciente con adrenoleucodistrofia. El periodo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha del trasplante fue de 4 a 48 meses con un promedio de 26 meses. Se presentaron una o mas complicaciones en los 40 pacientes, entre las cuales se encontraron: infecciones (33 pacientes), falla de injerto (21 pacientes), toxicidad por ciclosporina (19 pacientes), enfermedad injerto contra huésped agudo (16 pacientes), de los cuales 6 pasaron a la cronicidad, y la enfermedad veno-oclusiva hepática solo en 2 pacientes. Del total de pacientes, 23 fallecieron (13 por complicaciones infecciosas, recaída 8 y 2 por enfermedad injerto contra huésped grado IV), 14 se encuentran vivos y curados y 3 vivos pero con persistencia de la enfermedad.

CONCLUSIONES: El tiempo de espera para ingresar al programa de trasplante fue prolongado, elevándose el número de complicaciones. El 100% de los pacientes presentó tales complicaciones, entre las que se encontraron: infecciones, falla de injerto, toxicidad por ciclosporina, EICH y EVOH. Las infecciones fueron las complicaciones mas frecuentes y de ellas las causadas por *C. albicans*, estafilococo coagulasa negativo y *E. Coli*. Se tuvo un porcentaje aceptable de pacientes curados (35%).

II. INTRODUCCIÓN

En el último decenio, el trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha convertido en la modalidad terapéutica de elección de diversas enfermedades neoplásicas (leucemias agudas, leucemia mieloide crónica, linfomas no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin), no neoplásicas (aplasia medular grave, hemoglobinuria paroxística nocturna) y enfermedades congénitas (aplasia medular tipo Fanconi, drepanocitosis, talasemia mayor, eritroblastopenia de Blackfan-Diamond, neutropenia de Kostmann, enfermedad granulomatosa crónica) con buenos resultados en pacientes pediátricos (1,2,3,4).

Los primeros resultados con éxito en animales de experimentación irradiados letalmente, que recibieron trasplante de médula ósea fueron reportados en 1951 (3), posteriormente Thomas y col, publicaron los primeros trasplantes con éxito en humanos, sin embargo no fue hasta 1969 en que pacientes con padecimientos como leucemia aguda y anemia aplásica fueron sometidos a tratamiento de hermanos idénticos, utilizando quimioterapia y radioterapia de condicionamiento.

Desde entonces las indicaciones del trasplante se han incrementado con resultados variables de acuerdo a la enfermedad de que se trate y al estadio clínico en el momento del trasplante (3).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos tiene dos objetivos principales:

1.- Substituir la hematopoyesis del paciente por ser total o parcialmente defectuosos, insuficiente o neoplásico.

2.- Permite el uso de tratamiento antineoplásico a dosis muy elevadas. Este aspecto se basa en el hecho de que ciertos tumores precisan para su curación de un tratamiento de intensidad superior, con dosis letales que sin el trasplante de progenitores hematopoyéticos no sería permisible.

FUENTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

MÉDULA ÓSEA.

La médula ósea ha sido una fuente tradicional de células progenitoras hematopoyéticas, tanto para trasplante alogénico como autólogo. Se obtiene mediante punciones múltiples de crestas iliacas posteriores, anteriores y ocasionalmente externas o meseta tibial. La dosis celular que se requiere para establecer un injerto a largo plazo es incierto, pero la conexión típica contiene más de 2×10^8 células nucleares por kilogramo de peso del receptor, para esto se requiere aproximadamente 15 ml por kilogramo de médula para considerarse seguro antes de la infusión, la médula debe ser filtrada o centrifugada para remover las células rojas, especialmente en caso de incompatibilidad al sistema ABO o como selección de células CD34+.

SANGRE PERIFERICA.

Los progenitores hematopoyéticos circulan en la sangre periférica en niveles bajos pero después de la administración de factores estimulantes de colonias (CSF) y/o quimioterapia (movilización) incrementan las células tallo hematopoyéticas.

El régimen más común de movilización es con la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a dosis de 10 mcg/kg/día, por aféresis al cuarto y quinto día.

La dosis celular mínima que se requiere para el injerto es de 1×10^6 CD34/kg. En esta modalidad terapéutica existe el riesgo de incremento de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica por el linfocitos infundidos en la sangre periférica (1,3,8).

CORDÓN UMBILICAL

Se obtienen por punción de vena umbilical, inmediatamente después del parto. La relativa inmadurez de las células del cordón umbilical puede permitir el injerto (1,3,8).

TIPOS DE TRANSPLANTE.

Existen tres tipos de transplante según el donante:

- Autólogo: Los progenitores hematopoyéticos son del propio paciente, durante una remisión de la enfermedad. A continuación la médula se trata, se preserva y se restaura en el paciente tras un tratamiento medular ablativo para eliminar la enfermedad subyacente.
- Singénico: Donación de un gemelo idéntico a otro. En estas situaciones la colocación del injerto tiene pocas complicaciones, ya que el donante y el receptor son genéticamente idénticos.
- Alogénico: Es el tipo de transplante más frecuente. En este caso el donante suele ser :
 - a) Familiar: Relacionado, emparentado. Habitualmente un hermano HLA idéntico.
 - b) No familiar: No relacionado, no emparentado (2,5,14)

SISTEMA DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

El sistema inmunitario del receptor reconoce como extraños los tejidos de donantes que son genéticamente dispares y los rechaza. Cuando el receptor reconoce los aloantígenos del complejo principal de histocompatibilidad, sus linfocitos T inician el rechazo del injerto. Dicho complejo de histocompatibilidad conocido como complejo del antígeno leucocitario humano (HLA), está codificado en el brazo corto del cromosoma 6. Este complejo comprende las moléculas de la clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) y las de la clase II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR), que determinan la capacidad de reconocimiento antigénico de los linfocitos T. Los antígenos del HLA se encuentran en la superficie de la mayoría de las células del organismo humano (1,5). Los antígenos HLA condicionan la compatibilidad celular y tienen gran importancia para los tejidos de donantes vivos.

La tipificación de HLA permite identificar los antígenos HLA idénticos, y los cultivos linfocitarios mixtos permiten confirmar la identidad antigénica entre el donante y el receptor, sin esa identidad se corre un gran riesgo de rechazo y enfermedad injerto contra huésped.

Aunque la mayoría de los donantes son hermanos con HLA idénticos, la aparición de nuevos tratamientos inmunosupresores más potentes ha permitido realizar trasplantes entre pacientes que no tienen HLA idéntico (1,3,5).

Estas posibilidades incrementan el número de donantes potenciales y el número de trasplantes de médula.

REGIMEN DE CONDICIONAMIENTO.

Los pacientes que reciben trasplante alogénico (exceptuando pacientes en anemia aplásica con gemelos idénticos) requieren una preparación previa con dosis elevadas de mielosupresores. Estos preparativos tienen tres objetivos: preparar la cavidad medular del huésped para la nueva médula, efecto inmunosupresor y erradicar las células malignas residuales.

El injerto transplantado provee una reacción inmunológica, el efecto injerto contra tumor. Como parte de los regímenes preparatorios se suelen emplear altas dosis de agentes quimioterápicos como la ciclofosfamida, el busulfán, y la citarabina o la irradiación corporal total o ambas. Estos tratamientos son responsables de la mayor parte de las complicaciones agudas que se producen después del trasplante (1,3,4,5,8,14,17).

Además habitualmente se necesita tratamiento inmunosupresor tras el trasplante para prevenir la reacción injerto contra huésped, llamado "rescate" (1,5,8).

TRATAMIENTO DE SOPORTE.

El progreso de la terapia de soporte de estos pacientes ha sido importante para mejorar los resultados del trasplante. Avances en el soporte hematopoyético, antibióticos, agentes antifúngicos, antivirales, así como medicamentos que mejoran sintomatología como náusea, vómito, diarrea y dolor. Por lo tanto el establecimiento de estas rutinas de profilaxis y tratamientos agresivos contra procesos infecciosos, ha permitido el abatimiento de la morbimortalidad peritransplante, aún en pacientes, con un inmunocompromiso grave (1).

COMPLICACIONES:

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH) AGUDA

Esta complicación continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad asociada al trasplante hematopoyético alogénico.

Aunque los mecanismos patogénicos no están completamente desentrañados se acepta que los linfocitos T presentes en el inóculo y capaces de reconocer antígenos del sistema HLA, juegan un papel especial en el desarrollo del EICH. (1,10)

La aparición y la gravedad del EICH guardan relación directa con el grado de compatibilidad HLA (10).

Los tres principales órganos blanco del EICH son: la piel, el hígado y el intestino El término EICH agudo describe un síndrome que consiste en dermatitis, enteritis y hepatitis, que ocurren dentro de los primeros cien días posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos, usualmente dentro de los 30-40 días.

Las tres condiciones necesarias para que se produzca una EICH son: 1.- Diferencias de histocompatibilidad entre de las células del donante y las del receptor, 2.- Células del donante que contienen linfocitos T inmunocomponentes viables y 3.- Un receptor con una profunda inmunodepresión celular (4,11).

La incidencia y severidad de la EICH aguda se correlaciona directamente con el grado de disparidad del complejo mayor de histocompatibilidad (11,13,15).

Carreras E. Refiere una incidencia de 5-80% en la EICH aguda, en función de los factores de riesgo (24)

CUADRO CLINICO

La presentación clínica usual de la enfermedad injerto contra huésped aguda es la triada de dermatitis (rash), hepatitis (ictericia) y gastroenteritis (diarrea, dolor abdominal). Estos síntomas pueden ocurrir solos o en combinación.

En general la primera y más común presentación clínica es el rash maculo papular , que en estadios tempranos puede ser pruriginoso y confinado a nuca, cuello, oídos, hombros, palmas de manos y plantas de pies, conforme la enfermedad avanza el rash puede ser confluyente e involucran la totalidad de tegumentos. En segundo lugar el órgano más comúnmente involucrado es el hígado con elevación de la bilirrubina, fosfatasa alcalina con o sin incremento de transaminasas. El intestino delgado y raramente el tracto gastrointestinal inferior son tercer órgano involucrado presentando diarrea profusa, calambres, náuseas, vómito, anorexia, desequilibrio hidroelectrolítico e infecciones.

Clínicamente la EICH se clasifica según la severidad en grados del I al IV. El grado I es leve con pronóstico favorable y no requiere tratamiento específico. El grado II es moderado y requiere terapia, usualmente consiste en enfermedad multiorgánica, Grado III es severo, multiorgánico, y el grado IV pone en peligro la vida frecuentemente fatal (3, 4, 11).

PREVENCIÓN

El factor más importante de principio es evitar la disparidad en los donadores. El empleo de tratamiento profiláctico para el EICH agudo ha permitido cada vez mejores resultados en transplante de progenitores hematopoyéticos, además que una vez establecida ésta, 60% de los casos se resuelve favorablemente con el empleo de inmunosupresores como corticosteroides.

Las alternativas de profilaxis para el EICH agudo han sido intensamente investigadas en varios centros, usando agentes como ciclosporina A, prednisona, metotrexate, FK 506 miconofelato (11, 14 y 19).

TRATAMIENTO

Los tres agentes mas estudiados en los tratamientos son los corticosteroides, la globulina antitímocítica y la ciclosporina, Cualquiera de estos tres agentes administrados por separado ha producido un porcentaje de respuesta del 40 al 60 %, (4,8). Los corticosteroides intravenosos son normalmente la metilprednisolona administrada cada 6 horas en dosis que oscilan entre los 2 y los 20 mg/kg/día, son generalmente un tratamiento de primera elección para la EICH aguda.

La ciclosporina ha sido utilizada en goteo intravenoso lento a dosis de 1.5 mg/kg durante dos horas cada doce horas o 6 mg/kg por vía oral dos veces al día.

La globulina antitimocítica se ha utilizado en dosis de 15 mg/kg en días alternos durante seis dosis (4,10).

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA.

La EICH crónica se desarrolla después del día +100 y se describe como un síndrome autoinmune, consistente en daño o múltiples órganos y sistemas; siendo interpretada como una fase tardía del EICH agudo en que se involucran factores autoinmunes.

Carreras E. Reporta una incidencia de 30 a 60% aunque dependiente de la edad y factores de riesgo (24).

En la EICH crónica el principal órgano involucrado es la piel con diferentes formas de presentación. En forma característica se asemeja el espectro clínico de enfermedades autoinmunes, sobre todo esclerodermia con participación de mucosa oral, síndrome de sica (queratoconjuntivitis seca-xerofalmia, sequedad de boca-xerostomía y sequedad de piel-xerosis), esofagitis, miositis, enteritis y neumonitis puede ser localizada o extensa (3,8,11).

Solano C. y cols reportaron una incidencia más alta de la EICH crónica después de trasplante de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica en comparación con el de médula ósea (12,18). La gravedad de la EICH aguda es un factor condicionante para la aparición de EICH crónica y cuyo tratamiento es eficaz en el 80% de los casos cuando se emplea inmunosupresión combinada a base de corticosteroides y azatioprina u otros fármacos.

ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA (EVOH)

La enfermedad veno-oclusiva del hígado es la más temible de las complicaciones del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (1).

Según los datos de la literatura la incidencia de la EVOH varía significativamente de centro a centro dependiendo de los criterios clínicos diagnósticos y a la incidencia de los diferentes factores de riesgo. Encontrándose rangos de incidencia de 0 a 70% y una mortalidad de 20 a 50% (1,20).

Carreras E. Reporta que en el Hospital Clinic-Barcelona existe una incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática en el trasplante alogénico de un 20% (24).

La EVOH es una obliteración no trombótica de la luz de las pequeñas venas intrahepáticas causando obstrucción post-sinusoidal e hipertensión portal intrahepática (8,20,21,22,23).

Las características clínicas de la EVOH son inicialmente debidas a hipertensión portal y generalmente se desarrolla dentro de los 21 días posteriores al trasplante de las células hematopoyéticas.

Los criterios diagnósticos considerados en la literatura son: ictericia, hepatomegalia dolorosa, ascitis, ganancia inexplicable de peso, incremento de transaminasas y eventualmente encefalopatía hepática en ausencia de otras causas aparentes (4,8,21,22).

Dentro de los factores de riesgo para esta enfermedad se han descrito varios: edad (15 años), sexo, enfermedades subyacentes (menor incidencia en pacientes transplantados con anemia aplásica y talasemia), status de la enfermedad (más alto riesgo en leucemia en recaída); tipo de trasplante, enfermedades hepáticas previas, serología previa positiva para citomegalovirus, régimen de condicionamiento (condicionamiento de alta intensidad como el uso busulfán y mitomicina que son altamente hepatotóxicos) y radiación corporal total seguido del trasplante (4,8,20,21,22,23).

La prevención de la EVOH se ha realizado mediante la administración de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Más recientemente la administración a dosis bajas de heparina a mostrado una significativa protección con una menor incidencia de EVOH con un bajo riesgo de hemorragias.

La prostaglandina E₁ ejerce efectos como vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y activación del sistema fibrinolítico y aceleración de la trombólisis.

La pentoxifilina muestra un marcado efecto en los mediadores de la inflamación y lesión de tejidos, modulando el factor de necrosis tumoral, y producción de prostaglandinas no inflamatorias (8,20,21,22).

TRATAMIENTO

El tratamiento es inicialmente de soporte con mantenimiento del volumen intravascular. Ya que la EVOH se caracteriza por retención de sodio, se recomienda su restricción en la dieta e intravenoso; uso de diuréticos, teniendo cuidado de no provocar depleción de volumen intravascular. Mantener equilibrio hidroelectrolítico.

Actualmente se han intentado un gran número de medidas terapéuticas de la EVOH progresiva. La descompresión quirúrgica de la hipertensión portal por un shunt portocaval y exitosamente trasplante hepático.

Recientemente la terapia trombolítica ha sido usada con aparentes buenos resultados en pacientes con EVOH establecida. En vista del potencial riesgo de sangrado asociado con el uso de streptoquinasa en presencia de falla hepática, se sugiere manejo con factor activador de plasminógeno a dosis de 50 mg/día por cuatro días resolviéndose los signos de EVOH dentro de las primeras 48 horas (8,20,21,22).

INFECCIÓN

Las infecciones continúan siendo la principal causa de morbimortalidad en el paciente después de un trasplante. Durante las primeras semanas después de un trasplante, el paciente está profundamente neutropénico y muy susceptible a infecciones bacterianas, virales y por hongos; a pesar de haber recibido profilaxis con antibióticos, antivirales y protección del ambiente.

Al igual que la profilaxis el tratamiento de las infecciones ha ido variando a lo largo de los años al existir la necesidad de instaurar un tratamiento empírico, precoz, de amplio espectro adaptado a los gérmenes más frecuentes aislados (1,3,4,5,9,10).

Las infecciones bacterianas son particularmente frecuentes durante el primer mes post-trasplante, en relación con la severidad de la neutropenia, vías de accesos venoso y desarrollo de mucositis. Según Mensa J. y Muñoz I. La frecuencia de presentación de gram positivos es de 60 - 70% (staphylococcus aureus y streptoco viridans), gram negativos 30 - 40% (E.Coli,Klebsiella, pseudomonas aeruginosa).

Los pacientes tratados mediante un trasplante de progenitores hematopoyéticos tienen especial predisposición para desarrollar infecciones fúngicas invasivas debido a la alteración de los mecanismos de defensa del huésped, siendo el agente observado más frecuentemente candida albicans, que según Rovira M y Martínez JA. Existe una incidencia de 10 - 25 % (24).

FALLA DE INJERTO (IMPLANTE)

Ausencia de indicios de recuperación hematológica .

- 1.- Primario: Cifra de neutrófilos menor a $0.2 \times 10^9 / l$ en el día +21 postrasplante.
- 2.- Secundario: Tras una recuperación transitoria de la cifra de neutrófilos, esta desciende de bajo $0.2 \times 10^9 / l$.

Sureda A. Refiere que la incidencia de la falla de implante depende de la compatibilidad HLA, siendo el donante emparentado HLA compatible del 2 al 10 %, HLA incompatible del 5 al 20%, donantes no emparentados 5 a 10%.

Dentro de las causas se incluyen múltiples transfusiones de hemoderivados, intensidad del condicionamiento, compatibilidad HLA, infecciones, EICH, fármacos con toxicidad medular. La prevención se lleva a cabo evitando factores de riesgo.

El tratamiento debe incluir medidas de soporte (hemoderivados, antibióticos, antivirales, antifúngicos), tratar la causa y reinfusión de progenitores hematopoyéticos (24).

COMPLICACIONES TARDIAS POR APARATOS Y SISTEMAS

PIEL Y MUCOSAS

- Depigmentación, esclerosis, adelgazamiento
- Síndrome seco (sequedad de ojos y mucosas)
- Problema de cabello y uñas

TUBO DIGESTIVO

- Malabsorción con pérdida de peso y diarrea

ENDOCRINOLOGICO

- Alteración del crecimiento y desarrollo
- Alteración de la función gonadal (menopausia prematura, alteración testicular, infertilidad)
- Disfunción tiroidea

NEUROLOGICO

- Leucoencefalopatía multifocal
- Polineuropatía
- Miastenia Gravis

RENAL

- Hipertensión, retención de líquidos, anemia tardía
- Alteración de la filtración glomerular
- Cistitis hemorrágica

OFTALMICA

- Cataratas
- Síndrome seco

OSEO

- Osteoporosis
- Necrosis Aséptica

HIGADO

- Hepatitis crónica activa
- Cirrosis biliar

MÚSCULO ESQUELETICO

- Miositis
- Artritis o poliartritis

PULMON

- Neumonitis intersticial tardía
- Bronquiolitis obliterante

CORAZON

- Disfunción cardíaca

REHABILITACIÓN PSICOSOCIAL

- Alteración de desarrollo psicosocial
- Disfunción sexual

GENERAL

- Alteraciones autoinmunes
- Segundas neoplasias
- Infecciones

III. MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes clínicos de todos los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, manejados en el Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, en el periodo comprendido entre octubre de 1989 a febrero del 2001.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión: Pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de edad: 0-16 años; sexo: femenino y masculino.

Exclusión: Pacientes que salgan fuera del rango de edad o con expedientes incompletos o extraviados.

No inclusión: Pacientes pediátricos sometidos a trasplante autólogo y singénico de progenitores hematopoyéticos.

METODOLOGÍA

El método de aceptación de los pacientes fue a través de la fuente de datos del servicio de Hematología Pediátrica (libreta de control de ingresos y egresos), posteriormente en el archivo clínico del hospital se recolectaron los expedientes incluidos en el estudio, de los expedientes completos se capturaron los datos necesarios para la realización del estudio mediante una hoja de recolección de datos que incluyó: edad, sexo, diagnóstico, fecha de diagnóstico, estado de la enfermedad, fecha de trasplante, régimen de condicionamiento, régimen de inmunosupresión, compatibilidad HLA, complicaciones (enfermedad injerto contra huésped, enfermedad veno-oclusiva, infecciones, falla de injerto).

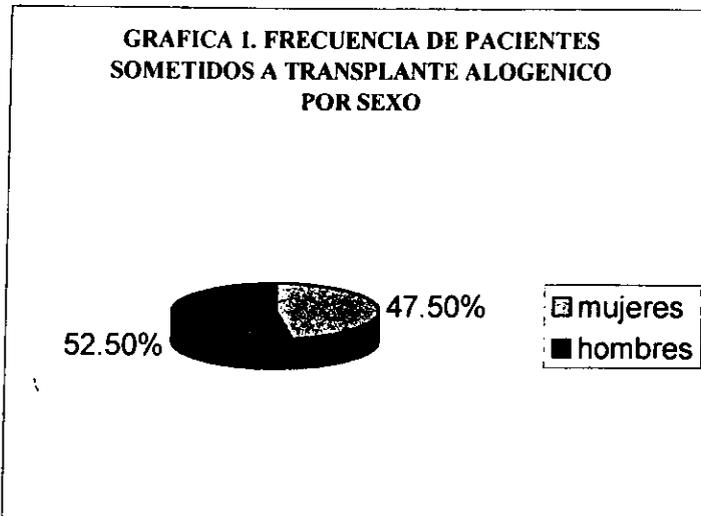
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos de los 40 pacientes estudiados, se analizaron mediante estadística descriptiva. Se resumieron con medias frecuencias y porcentajes de acuerdo a la naturaleza de cada dato.

III. RESULTADOS

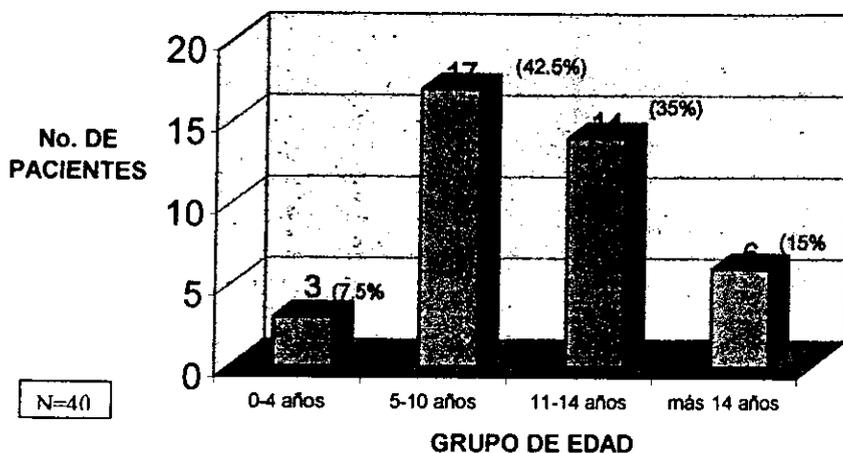
Dentro del periodo comprendido de Octubre de 1989 a Febrero del 2001, en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", del Centro Médico Nacional "La Raza", se sometieron a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos un total de 45 pacientes, de los cuales 40 expedientes clínicos de dichos pacientes cumplieron criterios de selección.

Del total de casos estudiados, el sexo masculino fue el que predominó con un total de 21 casos (52.5%); el número de casos del sexo femenino fue de 19 (47.5%).



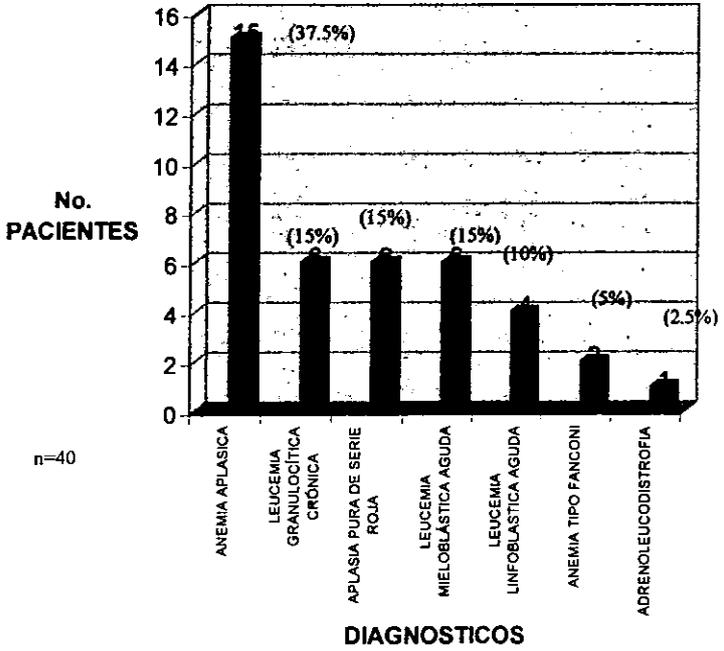
En la gráfica 2 se representa la edad en que los pacientes fueron sometidos al trasplante alogénico; se encontró que el rango de edad fue de 4 a 15 años. Por grupo etáreo; el mayor número de pacientes: 17 pacientes (42.5%) fue de 5 a 10 años, seguido de 14 pacientes (35%) entre 11 y 14 años, 6 pacientes (15%) de más de 14 años y solo 3 pacientes (7.5%) entre 0 a 4 años.

**GRAFICA 2. FRECUENCIA DE LOS PACIENTES
SOMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGENICO
POR GRUPO DE EDAD**

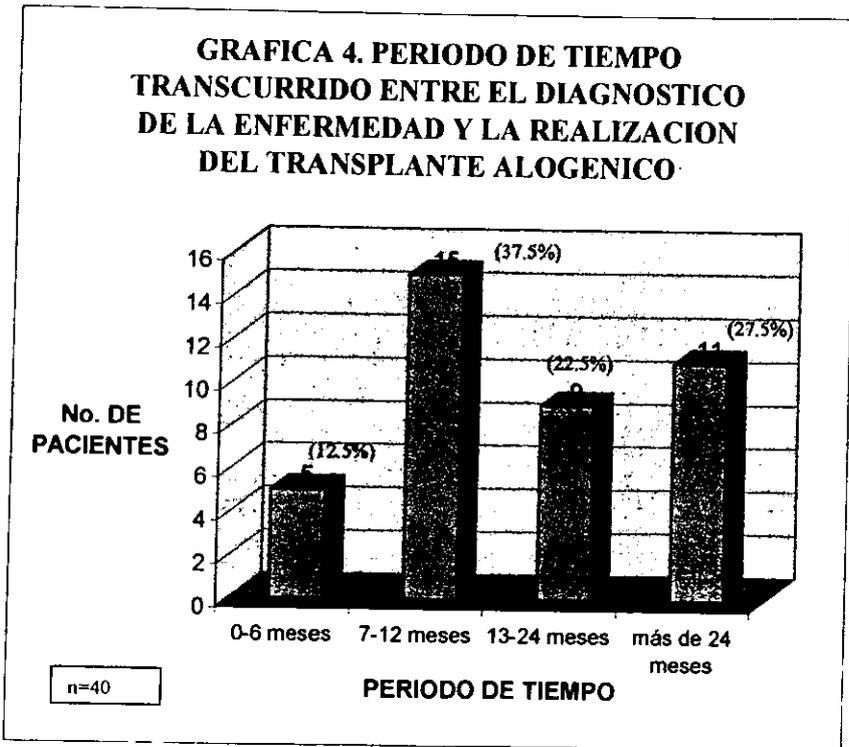


Los diagnósticos por los cuales los pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico fueron los siguientes: anemia aplásica, 15 pacientes (37.5%); leucemia granulocítica crónica, 6 pacientes (15%); aplasia pura de serie roja, 6 pacientes (15%); leucemia mieloblástica aguda, 6 pacientes (15%); leucemia linfoblástica aguda, 4 pacientes (10%); anemia tipo Fanconi, 2 pacientes (5%) y finalmente adrenoleucodistrofia, 1 paciente (2.5%).

GRAFICA 3. DIAGNOSTICOS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGENICO

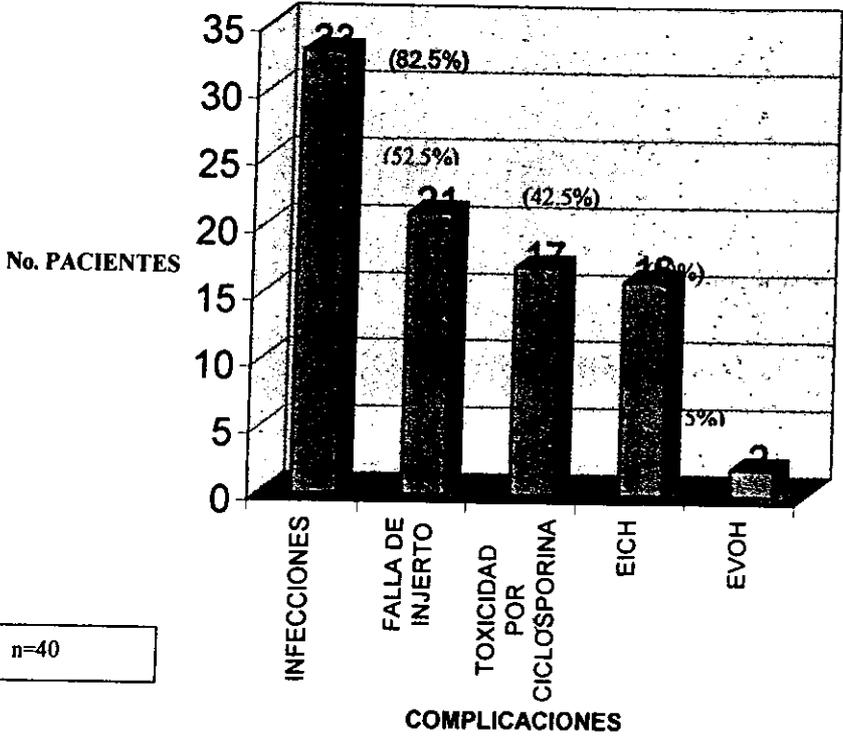


En la gráfica 4 se analiza el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la realización del trasplante. Se agruparon por intervalo de tiempo de la siguiente manera: entre 7 a 12 meses se encontró el mayor número de pacientes, 15 (37.5%); seguido de más de 24 meses, 11 pacientes (27.5%); posteriormente 13 a 24 meses, 9 pacientes (22.5%) y finalmente el menor número, entre 0 a 6 meses, 5 pacientes (12.5%).



De los 40 pacientes estudiados, que representaron el 100%, presentaron una o más complicaciones, que por orden de frecuencia fueron: infecciones, con 33 pacientes (82.5%); seguido por la falla de injerto, 21 pacientes (52.5%); toxicidad por ciclosporina, 17 pacientes (42.5%); enfermedad injerto contra huésped (EICH), 16 pacientes (40%), finalmente enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH), 2 pacientes (5%).

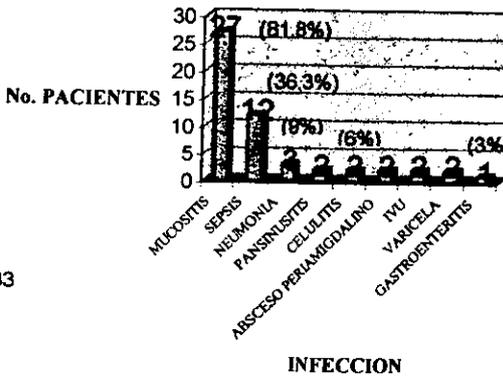
GRAFICA 5. COMPLICACIONES QUE PRESENTARON LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGÉNICO.



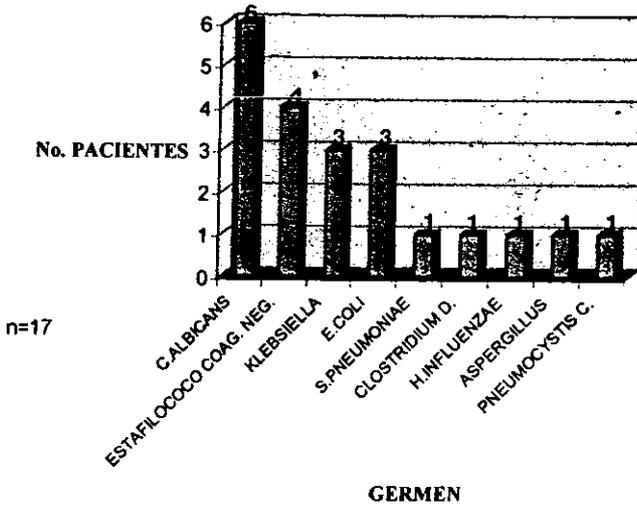
De los 40 pacientes estudiados, 33 de estos (82.5%) presentaron una o más complicaciones infecciosas, siendo en orden de frecuencia: mucositis, 27 pacientes (81.8%); sepsis, 12 pacientes (36.6%); neumonía, 3 pacientes (9%); pansinusitis, celulitis, absceso amigdalino, IVU y varicela en 2 pacientes (6%), por cada uno de estos; gastroenteritis, 1 paciente (3%).

De estos 33 pacientes en 17 (42.5%) se aisló uno o más gérmenes entre los que se encontraron, por orden de frecuencia: candida albicans en 6 pacientes (35.2%); klebsiella en 3 pacientes (17.6%), estafilococo coagulasa negativo con 4 pacientes (23.5%); E.coli, 3 pacientes, (17.6%); S. Pneumoniae, clostridium difficile, H.influenzae, aspergillus y pneumocystis carinii en 1 paciente (5.8%) en cada uno de los pacientes, respectivamente (graficas 6 y 7).

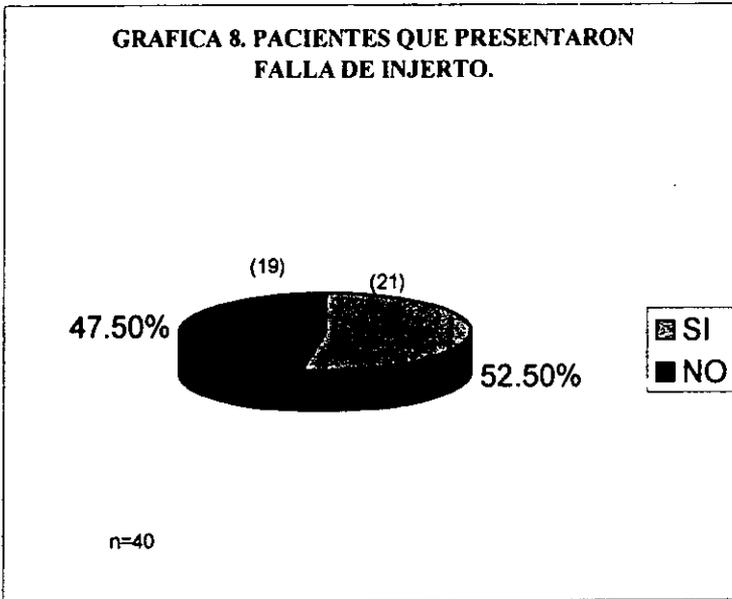
GRAFICA 6. COMPLICACIONES INFECCIOSAS QUE PRESENTARON LOS PACIENTES SOMETIDOS AL TRANSPLANTE ALOGENICO



GRAFICA 7. GERMENES AISLADOS EN LOS PACIENTES QUE PRESENTARON COMPLICACIONES INFECCIOSAS

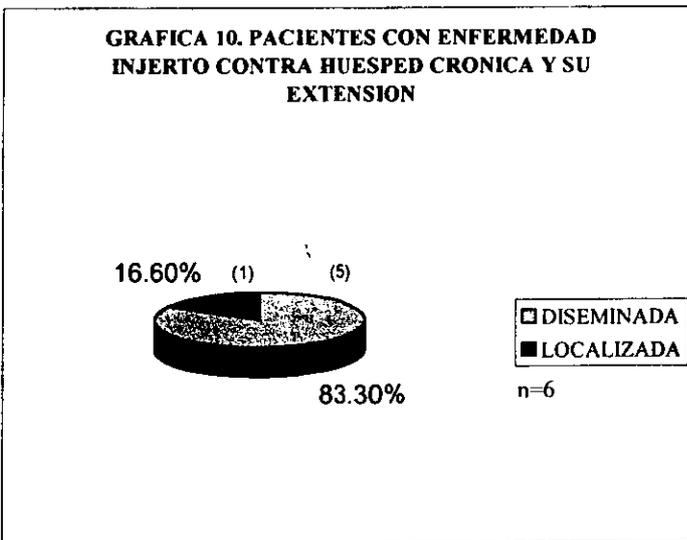
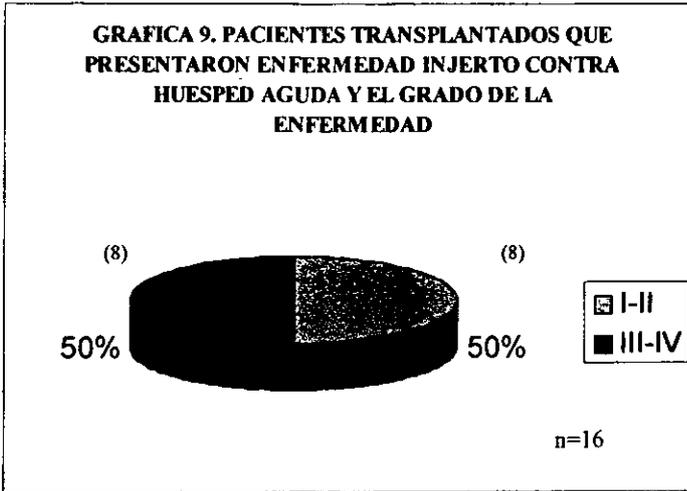


En la gráfica 8 se analiza el número y porcentaje de pacientes que presentaron falla de injerto, siendo estos un total de 21 pacientes (52.5%).

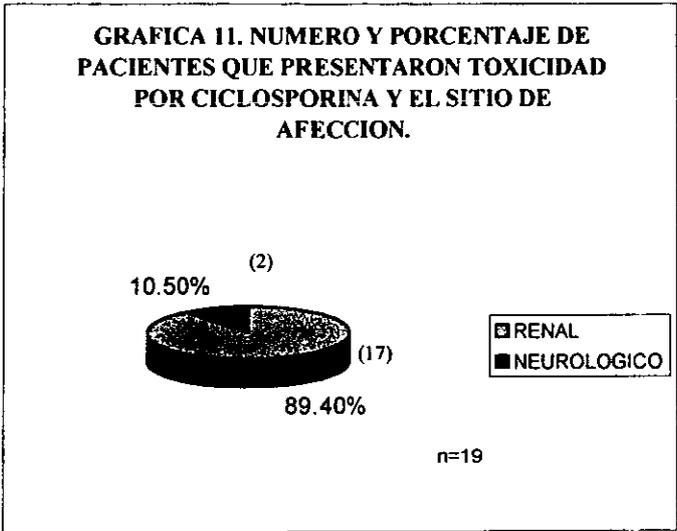


ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

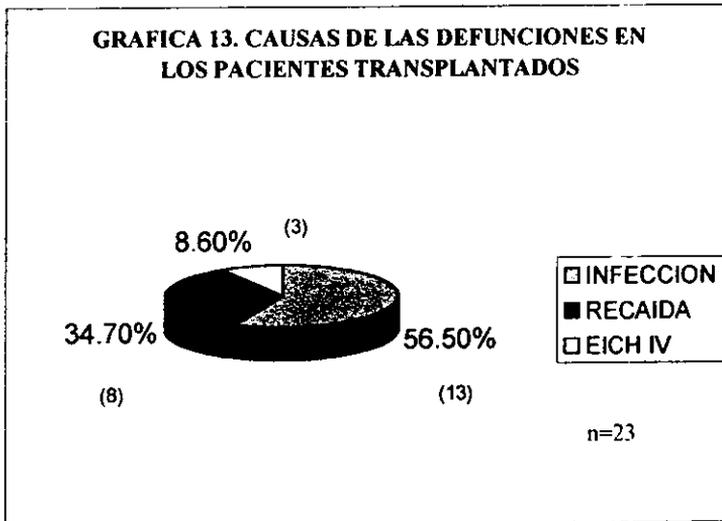
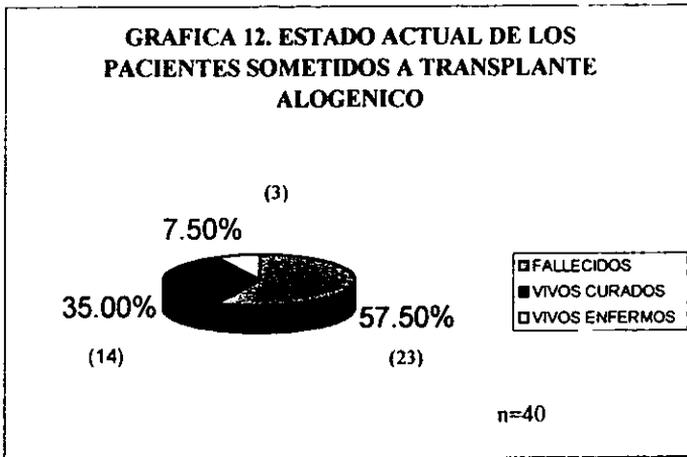
De los 16 pacientes (40%) , que presentaron enfermedad injerto contra huésped aguda, 8 pacientes (50%) fueron entre grado I y II; y 8 pacientes (50%) entre grado III a IV. 6 pacientes (37.5%) de los 16 pacientes que tuvieron enfermedad injerto contra huésped aguda pasaron a la cronicidad, de estos, 5 pacientes (83.3%) tuvieron enfermedad injerto contra huésped crónica diseminada y 1 paciente (16.6%) enfermedad injerto contra huésped crónico localizado. (gráficas 9 y 10).



En la gráfica 11 se representa a los pacientes que presentaron toxicidad por ciclosporina, siendo un número de 19 pacientes (47.5%), de los cuales 17 pacientes (89.4%) presentaron esta toxicidad a nivel renal y 2 pacientes (10.5%) a nivel del sistema nervioso.



De los 40 pacientes, 23 (57.5%) fallecieron, 14 pacientes (35%) se encuentran vivos y curados y 3 pacientes (7.5%) están vivos pero con persistencia de la enfermedad. De los fallecidos, 8 pacientes (34.7%) fueron por recaída de la enfermedad; 13 pacientes (56.5%) fueron por complicaciones infecciosas y 2 pacientes (8.6%) fue por complicaciones de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda grado IV. (Gráficas 12 y 13)



V.- DISCUSION

El trasplante de progenitores hematopoyéticos en la edad pediátrica, es una modalidad terapéutica relativamente reciente en nuestro país. Desafortunadamente existen pocos centros hospitalarios en México que realicen este procedimiento terapéutico, lo que hace que se deriven los pacientes del interior del país al área metropolitana, donde se encuentran establecidos dichos centros, resultando una mayor concentración de pacientes, lo que hace que se tenga un tiempo prolongado de espera para ingresar al programa de trasplante, consecuentemente un mayor número de complicaciones derivadas del mismo. A pesar de las complicaciones tenemos un porcentaje aceptable de pacientes curados (35%).

El presente estudio evidenció que los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el servicio de Hematología Pediátrica del C.M.N. "la RAZA", presentaron un mayor número de complicaciones, en relación a los reportados en otros centros hospitalarios. Se observó que la falla de injerto se presentó en el 52.5% de los pacientes estudiados, diferente a la reportada en otras series donde se reporta una menor incidencia (5%). Esta complicación la asociamos a que el tiempo de espera para la realización del trasplante tuvo un promedio de 26 meses, incrementándose las recaídas de las enfermedades neoplásicas. En relación a la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica, se presentó en el 40% de los pacientes, lo cual no difiere de lo reportado en la literatura internacional, tal como lo menciona el grupo Español (Urbano-Ispizua). Respecto a las complicaciones infecciosas, estas se presentaron en 82.5% de los pacientes, dentro de los cuales se aisló agente infeccioso en el 42.5% de los casos, que en orden de frecuencia fueron *C. albicans*, (35.2%), estafilococo coagulasa negativo (23.5%), *E. coli* (17.6%), *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus*, *S. pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *H. Influenzae* y *Pneumocystis carinii*, en uno de los pacientes respectivamente. Estos hallazgos difieren de lo observado en otros sitios, en donde la incidencia de infecciones es menor y los gérmenes más frecuentes son: *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus, y finalmente los gram negativos. Teniendo estos hallazgos se considera necesario modificar el tratamiento de soporte, incluyendo en la profilaxis antimicótica, anfotericina B.

Llamó nuestra atención el alto porcentaje (42,5%) de pacientes que presentaron toxicidad renal por ciclosporina, lo cual no se reporta tan frecuentemente en otras series; asociándose esta complicación nuevamente al tiempo que espera el paciente para el trasplante, mientras tanto es manejado por tiempos prolongados con quimioterapia (por ejemplo la ciclosporina), por lo que llega a tener modificaciones renales por esta última, previas al trasplante.

Finalmente, el porcentaje de pacientes curados fue de 35%, lo cual es discretamente menor que lo reportado en la literatura internacional.

VI. CONCLUSIONES

1.- El tiempo de espera para ingresar al programa de trasplante fue prolongado, elevándose el número de complicaciones.

2.- El 100% de los pacientes estudiados presentaron una o más complicaciones.

3.- Las complicaciones encontradas, fueron en orden de frecuencia: Infecciones, falla de injerto, toxicidad por ciclosporina, enfermedad injerto contra huésped y enfermedad veno-oclusiva hepática.

4.- Las infecciones fueron las complicaciones más frecuentes, y de ellas las causadas por *C. albicans*, estafilococo coagulasa negativo, *klebsiella* y *E coli*, y en menor porcentaje *pseudomonas aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *clostridium difficile*, *H. Influenzae*, *aspergillus* y *pneumocystis carinii*.

5.- Además de las infecciones, la falla de injerto y la toxicidad renal por ciclosporina, se encontraron en un alto porcentaje de la población estudiada.

6.- A pesar de las complicaciones observadas se tiene un número aceptable de pacientes curados.

7.- El ingreso oportuno de los pacientes al programa de trasplante disminuirá grandemente la falla de injerto y el resto de las complicaciones. Por lo que concluimos que el tiempo de ingreso a este programa es prioritario.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Negrin R, Blume K. Allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. En: Beutier E, Lichman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligson V, ed, Hematology. Sixth edition. United State of America: Mc Graw Hill, 2001: 209-247.
- 2.- Carreras E. Tratamiento de soporte en el trasplante hematopoyético. Haematologica (ed. Esp.). 1998; 83:57-67.
- 3.- Vázquez J. Trasplante de médula ósea, Bol Med Hosp Infant Méx. 1999; 56:571-581.
- 4.- Rudder S. Trasplante de médula ósea. En: Blumer J. Ed. Cuidados intensivos en Pediatría 3, Madrid España: Ediciones monitor, 1993: Vol. 2:505-508.
- 5.- Behrman N. Neoplasias y estructuras afines a las neoplasias. En: Behrman R, Kliegman R, Nelson W, Vaughan V, ed. Tratado de Pediatría 14ª, España: Interamericana. Mc graw Hill, 1992 : Vol. 1,2: 1565-1603.
- 6.- Ruiz G, Mcarthur J. Leucemias agudas. En: Ruiz J, ed. Fundamentos de Hematología. 2a, México: Editorial Medica Panamericana S.A. de C.V, 1995: 180-197.
- 7.- Gómez A D, Ruiz A G, et al ; Dos casos de trasplante heterólogo con sangre periférica. Rev Invest Clin Méx. 1997;49:41-45.
- 8.- Ribau P. European group of bone marrow transplant handbook. Paris, France: Sanders, 1998.
- 9.- Carreras E. Tratamiento de soporte en el trasplante hemopoyético. Haematológica (ed. Esp.) 1998; 83:57-67.
- 10.- Odrizola J. Manual de Trasplante hematopoyético. 2a, Ed. Madrid, España: Santander, 1998.
- 11.- Klingebiel T, Schlegel. GVHD: overview on pathophysiology, incidence, clinical and biological features. Bone Marrow Transplant 1998; 21, Suppl. 2, S45-S49.
- 12.- Martinez C, Brunet S, Tomás JF y col. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood progenitor cell or bone marrow transplantation from matched related donors. A case- control study. Bone Marrow Transplant. 1998; 22,1129-1135.
- 13.- Vigorito AC, Azebedo WM Marquez JFS y col. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peropheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. Bone Marrow Transplant; 1998; 22,1145-1151.

- 14.- Moussalem M, Bordeau H, Devergie A y col. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: factors predictive of survival, relapse and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:943-947.
- 15.- Van HM. HLA-Identical sibling peripheral blood progenitor cell transplants (PBPC). *Bone Marrow Transplant* 1999;24:707-714.
- 16.- Matsuyama T, Kojima S, Kato K. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen. *Bone marrow transplant* 1998;22:21-26.
- 17.- Alessandrino EP, Bernasconi P, Caldera D y col. Adverse events occurring bone marrow or peripheral blood progenitor cell infusion: analysis of 126 cases. *Bone marrow Transplant* 1998:533-537.
- 18.- Brunet S, Urbane-Ispizua A, Ojeda ED y col. Transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica no manipulada. Experiencia española. *Sangre* 1999;48-50.
- 19.- Daniel By, Haake R, Blazar B y col. Treatment moderate severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: Analysis of Clinical Risk Features and Outcome. *Blood*, 1990;75:1024-1030.
- 20.- Carreras E, Grañena A, Rotman C. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow Transplant 1993;7:4351.
- 21.- Baglin T. Venous occlusive disease of the liver complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:1-4.
- 22.- Oskaynak M, Weinberg K, Cohn D, Dender L, Parkman R, Lenarski C. Hepatic venoocclusive disease post-bone marrow transplantation in children conditioned with busulfan and cyclophosphamide: incidence, risk factors and clinical outcome. *Bone marrow Transplant* 1991;7:467-474.
- 23.- Kami M, Mori S, Tanikawa S y col. Risk factors for hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation: retrospective analysis of 137 cases at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:397-402.
- 24.- Carreras E. Manual de transplante hemopoyético. Madrid, España: Antares, 1998:1-395.

VIII. ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGENICO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS, DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, IMSS.

1.- Edad

2.- Sexo

3.-Diagnóstico

4.- Fecha de diagnóstico

5.- Estado de la enfermedad

6.- Fecha de transplante

7.- Régimen de condicionamiento

8.- Régimen de inmunosupresión

9.- Características del donante:

Emparentado ()

No emparentado ()

HLA compatible ()

HLA incompatible ()

10.- Complicaciones

Si ()

No ()

11.- Enfermedad injerto contra huésped

Si ()

No ()

12.- Enfermedad veno-oclusiva hepática

Si ()

No ()

13.- Infección

Si ()

No ()

14.- Falla de injerto

Si ()

No ()

15.- Otras