

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

FRECUENCIA DE COMPLICACIONES PULMONARES EN  
PACIENTES POS-TRASPLANTADOS DE CÉLULAS  
HEMATOPOYÉTICAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

AUTOR:

Dr. Carlos Jaramillo González.

TUTORES:

*Tutor académico:* Dr. José Karam Bechara.

*Asesor metodológico:* Dra. María Almudena Cervantes Castillo.

*Segundo asesor:* Dra. Lourdes María del Carmen Jamaica Balderas.



Febrero 2015; México D.F.



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 FIRMAS

---

Dra. Rebeca Gómez Chico

Jefe del Departamento de Enseñanza

---

Director de Tesis

Dr. José Karam Bechara

Jefe del Servicio de Neumología

---

Asesor de Tesis

Dra. Lourdes María del Carmen Jamaica Balderas

Adscrita al Servicio de Neumología Pediátrica

---

Asesor Metodológico

Dra. María Almudena Cervantes Castillo

Maestra en Ciencias



## **DEDICATORIAS.**

A Dios, por la existencia.

A mis padres, por su apoyo... siempre.

A mi prometida, por acompañarme en este viaje.

A la Institución y a mis maestros, Dr. Karam y Dra. Jamaica, por ser parte clave de esta obra y depositar su confianza en mi persona para realizar este entrenamiento médico.

A la Dra. Almudena Cervantes, por su dedicación y orientación de forma tan agradable.

Y en general a todas las personas que, de una u otra forma, me apoyaron para llevar a cabo este trabajo de investigación.



## ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN. _____	1
MARCO TEÓRICO. _____	3
ANTECEDENTES. _____	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. _____	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. _____	21
JUSTIFICACIÓN. _____	22
OBJETIVOS. _____	23
OBJETIVOS SECUNDARIOS: _____	23
HIPÓTESIS. _____	24
MÉTODOS. _____	25
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO _____	26
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES. _____	27
RESULTADOS. _____	34
DISCUSIÓN. _____	39
CONCLUSIÓN. _____	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. _____	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. _____	46
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO. _____	48
ANEXOS. _____	49

## **INTRODUCCIÓN.**

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) constituye actualmente el método de elección en el tratamiento de múltiples enfermedades hematológicas así como de tumores sólidos.<sup>1</sup>

El origen de las células hematopoyéticas para trasplante puede ser de sangre periférica o médula ósea.<sup>2</sup>

La marcada inmunodepresión tras el TPH predispone la incidencia de complicaciones pulmonares.<sup>1</sup>

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.<sup>3,4</sup>

La secuencia 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.<sup>1</sup>

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).<sup>1</sup>

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.<sup>3</sup> Debido fundamentalmente a los avances en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones.<sup>1</sup>



En las complicaciones no infecciosas intervienen además otros factores como lo son las altas dosis de quimioterapia y radiación (régimen de acondicionamiento pre-trasplante) que se utilizan para erradicar las células malignas de la médula ósea, el tipo de trasplante (autólogo o alogénico), la duración de la inmunodepresión y la enfermedad de injerto contra el huésped.<sup>1, 5</sup>

En el presente trabajo, se describen las diferentes causas de dificultad respiratoria tras TMO en función de su instauración (precoz o tardía). Se revisa a su vez el diagnóstico de cada una de ellas.<sup>3</sup>



## **MARCO TEÓRICO.**

Las complicaciones pulmonares son un reflejo de la alteración inmunológica. Es por ello que conocer la secuencia temporal de recuperación del sistema inmune pos-TPH es fundamental para correlacionar los hallazgos clínicos y para-clínicos con los posibles diagnósticos diferenciales.<sup>1</sup>

Considerando la inmunosupresión que presentan los pacientes con TMO se pueden distinguir tres fases con sus correspondientes complicaciones típicas:<sup>3</sup>

Fase neutropénica.

Fase de recuperación de neutropenia.

Fase de reconstitución inmune e injerto medular.

Los hallazgos radiológicos son fundamentales a la hora de diagnosticar las complicaciones pulmonares pos-TPH. A pesar de que la radiografía de tórax continúa siendo la primera herramienta diagnóstica, el rol de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es cada vez más preponderante. Ante una radiografía normal, la TCAR puede demostrar alteraciones significativas pulmonares en un 10% de los pacientes inmunodeprimidos, por lo que ante una TCAR normal, la enfermedad pulmonar es poco probable.<sup>1</sup>

La TCAR no sólo es útil en la detección de enfermedad pulmonar sino que participa en la elección de la mejor técnica diagnóstica para obtener material para estudio y en la monitorización de la respuesta al tratamiento.<sup>1</sup>

Una adecuada correlación de los hallazgos por TCAR con la secuencia temporal pos-TPH constituye una herramienta fundamental en la aproximación diagnóstica. Si los hallazgos radiológicos son orientativos hacia una patología probable, es posible iniciar un tratamiento específico precoz. Por otro lado, si el patrón radiológico es sugestivo de neumopatía intersticial, lo más indicado es realizar una biopsia, si el patrón radiológico es sugestivo de etiología infecciosa, procede realizar un LBA.<sup>1</sup>





**FASE NEUTROPÉNICA: 0-30 días.** Semana previa al trasplante, se mantiene aproximadamente hasta tres semanas después. Se debe considerar la posibilidad de hemorragia alveolar difusa, edema pulmonar agudo no cardiogénico y toxicidad por quimioterapia, como cuadros frecuentes no infecciosos con elevada morbimortalidad.<sup>3</sup>

Las complicaciones no infecciosas constituyen el 50-80% de los casos. La combinación de neutropenia severa y mucositis, frecuente en este período, predispone a complicaciones infecciosas, tanto bacterianas como fúngicas, especialmente la aspergilosis en pacientes previamente colonizados.<sup>1,6</sup>

#### *Complicaciones infecciosas*

**Neumonía bacteriana:** Bacterias Gram negativas y positivas provenientes de la mucosa oral y del tracto gastrointestinal son la causa más frecuente. Si bien la bacteriemia en este período es común, las neumonías bacterianas son infrecuentes debido al uso de antibióticos de amplio espectro.<sup>1</sup>

**Infecciones por hongos:** Constituyen un 25-50% de las neumonías en trasplante alogénico. Patógeno más frecuente: *Aspergillus*. El diagnóstico clínico es difícil y la mortalidad es alta. La forma más frecuente es la Aspergilosis angio-invasiva, seguida de la Aspergilosis invasiva de la vía aérea, aunque ambas formas pueden coexistir. La prevalencia es del 10% en el trasplante alogénico, raro en el autólogo. Si bien es más frecuente durante la neutropenia severa, siendo ésta última el factor de riesgo más importante, en la fase tardía el tratamiento inmunosupresor de la EICH con esteroides también favorece la infección.<sup>1,6</sup>

#### *Complicaciones no infecciosas*

**Edema Pulmonar:** Cuadro clínico característico de rápido comienzo. Factores predisponentes: aumento de la presión hidrostática por la infusión de líquidos IV, insuficiencia renal inducida por la quimioterapia, permeabilidad capilar alterada.<sup>1</sup>



**Síndrome del implante (SI):** 5% de trasplantes autólogos. Presentación a los siete días post TPH. Cuadro clínico: Rash cutáneo, fiebre, infiltrados pulmonares. Presenta un aumento de la permeabilidad capilar por daño difuso que condiciona un edema pulmonar no cardiogénico. Muy buena respuesta a corticoides. Diagnóstico diferencial: edema pulmonar cardiogénico e infecciones.<sup>1</sup>

**Hemorragia alveolar difusa (HAD):** Clínica: Disnea, tos y fiebre; hemoptisis <20%. Factores relacionados: tipo de acondicionamiento, EICH aguda, trasplante alogénico. Diagnóstico: >20% de hemosiderófagos en BAL sin infección demostrada. Alta mortalidad (70-80%).<sup>1</sup>

**Toxicidad farmacológica:** 10% de los paciente pos-TPH. Amplio rango de alteraciones: daño alveolar difuso, neumonía intersticial no específica, neumonía organizada.<sup>1</sup>

**FASE TEMPRANA: 30-100 días.** Durante esta fase el recuento de neutrófilos se normaliza aunque persiste la alteración de la inmunidad celular y humoral.<sup>1</sup> Semana 3-10. Se añaden a bacterias y hongos las infecciones víricas; con especial riesgo de afectación por citomegalovirus en portadores previos al TMO.<sup>3</sup>

#### *Complicaciones infecciosas*

**Neumonía por citomegalovirus (CMV):** Patógeno viral más frecuente en TPH. 10-40% trasplante alogénico. Si bien la infección por CMV ocurre en un 70 % en los trasplantados, sólo un tercio desarrolla neumonía.<sup>1</sup>

**Neumonía viral no CMV:** VRS, Influenza A/B, Parainfluenza, Adenovirus, VHS, VVZ.<sup>1</sup>

**Neumonía por Candida spp.**<sup>1</sup>

**Neumonía por Pneumocystis jiroveci:** Baja frecuencia debido al uso profiláctico de Trimetoprim-Sulfametoxazol. Relacionado a alteración de la inmunidad celular.<sup>1</sup>

#### *Complicaciones no infecciosas*



**Neumonía idiopática:** 7-15% TPH alogénicos. Neumonía intersticial aguda no infecciosa (daño alveolar difuso). Patogenia no clara: Liberación de citoquinas pulmonares. Diagnóstico de exclusión: Descartar causas infecciosas. La incidencia ha disminuido, aparentemente muchos pacientes diagnosticados de SNI eran infecciones por CMV no diagnosticadas, casos de HAD o síndrome del implante. Factores relacionados: EICHa, toxicidad secundaria al acondicionamiento, infecciones ocultas. Clínica: disnea, fiebre, tos, fallo respiratorio. Elevada mortalidad (>70%).<sup>1,8</sup>

**Enfermedad veno-oclusiva:** Infrecuente. Auto y alo TPH. Factores relacionados: quimioterapia, EICH, infecciones.<sup>1</sup>

**Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa):** Manifestaciones extra-pulmonares más frecuentes (cutáneas, intestinales, hepáticas).<sup>1</sup>

**Síndrome del trombo citolítico:** Exclusivo de pacientes pediátricos, trombos en vasos pulmonares de pequeño y mediano calibre, infartos pulmonares hemorrágicos. Puede ser manifestación de EICHa.<sup>1</sup>

**Neumonitis aguda por radiación.**<sup>1</sup>

**FASE TARDÍA: >100 días.** En esta fase el sistema inmune ya está recuperado. Predominan las complicaciones no infecciosas relacionadas fundamentalmente con la EICHc. Presentan un curso clínico insidioso y progresivo. El diagnóstico es tardío.<sup>1</sup> Cabe destacar la bronquiolitis obliterante (producida raramente por virus en las fases previas) o el propio EICHc (relacionado con fenómenos inflamatorios).<sup>3,8,9</sup>

#### *Complicaciones infecciosas*

Las complicaciones infecciosas son poco frecuentes durante este período, excepto en presencia de la EICHc asociado a infección por virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes con EICHc presentan alteración del sistema inmune que se incrementa con el tratamiento



inmunosupresor. También se presentan en el contexto de bronquiolitis obliterante y neumonía organizativa, en los que es frecuente el solapamiento de la clínica y los hallazgos radiológicos. Las infecciones más frecuentes son las de etiología bacteriana y viral. <sup>1, 8, 9</sup>

### *Complicaciones no infecciosas*

**Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc):** Reacción inmune del donante inmunocompetente contra los tejidos del receptor inmunodeprimido. Incidencia de un 50% en los pacientes que sobreviven más de seis meses. TPH alogénico. Manifestaciones clínicas similares a enfermedad autoinmune. 10 % presenta manifestaciones pulmonares: Bronquiolitis obliterante; Neumonía organizativa; Enfermedad veno-oclusiva; Neumonía intersticial. <sup>1, 5</sup>

**Bronquiolitis obliterante (BO):** Trasplantes alogénicos. Asociada a EICH crónica. Inicio: 6 meses a 2 años tras TPH. Incidencia 2-6%. Clínica: inespecífica e insidiosa, disnea progresiva y tos. AP: fibrosis peribronquiolar con oclusión luminal. Pronóstico: mortalidad media de 61%. Tratamiento: trasplante pulmonar. Criterios diagnósticos BO y EICHc (*NIH Consensus Criteria*): EICHc necesita AP de BO y/o Síndrome de Bronquiolitis obliterante: Ausencia de infección; <75% FEV1; FEV1/FVC < 70%; TC: Atrapamiento aéreo (muy característico) o bronquiectasias. <sup>1, 8, 9, 10</sup>

Existe una buena correlación entre las pruebas funcionales respiratorias y el atrapamiento aéreo, siendo este último un excelente indicador de BO, incluso antes de su manifestación clínica. Es importante destacar que la TCAR no predice el desarrollo de BO. <sup>1, 11</sup>

**Neumonía organizativa (NO):** 2-10% trasplantes alogénicos (también en TPH autólogos). Factores relacionados: EICH aguda y crónica; Toxicidad farmacológica; Infección no diagnosticada. Clínica, AP y radiología: Neumonía organizativa criptogenética (NOC). Clínica: tos seca, disnea y fiebre. AP: formaciones fibróticas que ocupan la luz de bronquiolos y alveolos (BONO). Peor pronóstico que NOC. 22% progresión. Puede recaer. Elevada mortalidad. <sup>1</sup>

**Neumonía intersticial:** Progresiva, no infecciosa. Relacionado con EICHc esclerodermiforme. Progresión a fibrosis; No suele progresar a fallo respiratorio. Si progresa a fallo respiratorio se



relaciona con toxicidad tardía a QT y RT (ciclofosfamida). Cuadro similar en pacientes con neoplasia de mama (síndrome de toxicidad pulmonar tardía).<sup>1</sup>

**Proteinosis alveolar secundaria:** Escasa frecuencia de presentación. Clínica: disnea de inicio y curso indolente (diagnóstico diferencial radiológico con HAD. BAL diagnóstico: fosfolípidos y material proteináceo).<sup>1</sup>

**Síndrome de fuga aérea:** (air-leak syndrome). Relacionado con EICH (BO, NO, aspergilosis pulmonar). Clínica: dolor torácico agudo y disnea. Neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar y enfisema subcutáneo. Grave afectación pulmonar.<sup>1,6</sup>

**Otros:** Síndrome linfoproliferativo pos-TPH; Neumonitis pos-radioterapia.<sup>1</sup>



## ANTECEDENTES.

***Diagnóstico ante síntomas respiratorios en el período pos-TPH.*** Se describen a continuación los diferentes cuadros de dificultad respiratoria en el paciente con TMO según su aparición respecto al momento del trasplante (precoces o tardías) y las causas de disnea en estos pacientes (infecciosa o no infecciosa).<sup>3</sup>

### *Complicaciones infecciosas en el trasplante de médula ósea.*

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 la situación inmunológica del paciente. Se deben establecer medidas farmacológicas (profilaxis), de asepsia y aislamiento que puedan evitar el desarrollo de estos cuadros. El tratamiento, en todos los casos, se basará en el soporte respiratorio adecuado, el manejo de las posibles complicaciones y la utilización de terapia antimicrobiana de amplio espectro dirigida contra bacterias, hongos y virus. Se describen a continuación las infecciones respiratorias pos-TMO.<sup>3</sup>

**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 (grampositivos que invaden el torrente sanguíneo asociados al uso de catéteres venosos centrales y/o epicutáneos; ante EICH debemos descartar siempre afectación por estos). La radiografía de tórax mostrará típicamente imágenes de consolidación que serán confirmadas mediante TC torácica.<sup>3</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>3</sup>



**Infección pulmonar producida por hongos (neumonía fúngica).** *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. constituyen los hongos con más prevalencia infecciosa en el paciente pos-TMO. Provocan gran morbilidad, con mortalidad elevada en caso de mala respuesta al tratamiento (aprox. 90% en infección por *Aspergillus*). La profilaxis con fluconazol ha disminuido el número global de episodios.<sup>3,6</sup>

La infección por *Aspergillus* está relacionada con el número de esporas en el aire. Por lo que es necesario añadir las medidas de aislamiento respiratorio pertinentes (flujo positivo en las habitaciones).<sup>3,6</sup>

Son factores de riesgo para infección fúngica un número de neutrófilos menor de 100 células/microlitro durante un periodo de tiempo mayor a siete días. Suelen presentar tos, fiebre y disnea progresiva asociados, en el caso de afectación por *Aspergillus*, a dolor pleurítico, hemoptisis y sibilancias con mala respuesta al tratamiento broncodilatador.<sup>3,6</sup>

La radiografía de tórax puede ser normal al inicio del cuadro, siendo necesaria la 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>3,6</sup>

La utilización profiláctica de fluconazol está seleccionando formas de *Candida* 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.<sup>3</sup>

**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. A continuación se describen las infecciones víricas más frecuentes.<sup>3</sup>

*Citomegalovirus.* De manera general el patógeno que más frecuentemente produce daño pulmonar en el TMO es el Citomegalovirus (CMV). Generalmente ocurre en el día 50-60 pos-trasplante. Con alta mortalidad, siendo mayor en el TMO que en caso de trasplante de órgano sólido. Es rara en trasplantes autólogos a pesar de que también presentan una elevada tasa de infección.<sup>3</sup>

Son factores de riesgo la seropositividad previa del receptor al TMO, pacientes cercanos a la edad adulta, uso previo de radioterapia y EICH grave.<sup>3</sup>

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 pos-trasplante. En caso de infección, probable o demostrada, se recomienda el uso de ganciclovir asociado a globulina específica anti-CMV.<sup>3</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.<sup>3</sup>

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 hematológica.<sup>3</sup>

Se usará aciclovir a dosis elevadas siendo fundamental la profilaxis en aquellos pacientes que presenten seropositividad previa al trasplante.<sup>3</sup>

*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 población general.<sup>3,8</sup>

La clínica es fundamental para el diagnóstico y remeda a la del paciente inmunocompetente (fiebre, tos, rinorrea y sibilancias) asociándose dificultad respiratoria progresiva. La sintomatología suele aparecer previo a la aparición de alteraciones radiológicas o imágenes compatibles. El test rápido en secreción nasofaríngea es una herramienta muy útil.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

*Virus de Epstein-Barr.* Enfermedad linfoproliferativa pos-trasplante relacionada principalmente con TMO alogénico, con menor prevalencia en trasplante autólogo de células madre periféricas. Es frecuente su aparición en 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>3</sup>

El tratamiento será de soporte asociando siempre rituximab (anti-CD20) que provocará la destrucción de los linfocitos infectados por el virus.<sup>3</sup>

**Infección pulmonar por micobacterias.** Muy infrecuentes, 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 pos-TMO. La intradermorreacción de Mantoux debe ser valorada con precaución debido a la inmunosupresión que presentan estos pacientes (se incrementa el número de falsos negativos).<sup>3</sup>

**Infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*.** Su incidencia ha disminuido desde el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol (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. El tratamiento se basa en cotrimoxazol junto con medidas de soporte respiratorio.<sup>3</sup>

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

**Neumonía idiopática.** Causa importante de mortalidad tras injerto medular (74%). Incidencia aproximada de 10%. Se ha relacionado con infecciones bacterianas o fúngicas no diagnosticadas, llegando a considerar a los virus como probable agente causal. Son factores de riesgo conocidos: realizar TMO a niños mayores de edad preescolar, largo intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad de base y el trasplante, mala situación clínica previa al TMO, haber recibido elevadas dosis de radiación, efecto sumatorio el uso de Metotrexate como quimioterápico y seropositividad previa para Citomegalovirus.<sup>3,8</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.<sup>3</sup>

El diagnóstico debe ser siempre de exclusión. 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 con intención de completar el estudio diagnóstico.<sup>3</sup>

El soporte respiratorio será la base del tratamiento. Como pilares del tratamiento médico se utilizarán corticoides (metilprednisolona a 2-5 mg/kg/día que se incrementará en caso de mala respuesta) y Etanercept (debe ser iniciado de manera precoz, se administrarán dos dosis semanales observándose respuesta generalmente tras la segunda administración si es efectivo). Siempre se asociará terapia antimicrobiana de amplio espectro. Aún resolviéndose la neumonitis y logrando mejoría radiológica, la mortalidad es elevada (31%). Son factores de mal pronóstico la ausencia de respuesta al tratamiento y necesidad de ventilación mecánica invasiva durante más de 7 días.<sup>3</sup>



**Hemorragia alveolar difusa.** Incidencia de 5 a 20% independientemente del tipo de TMO. Suele producirse transcurridos 30 días desde el injerto. Mortalidad hasta de 90% sin tratamiento, 10-30% si muestra respuesta al mismo. Cuadro impredecible. Sin factores de riesgo definidos exceptuando la situación clínica pre-trasplante.<sup>3</sup>

La clínica típica consiste en disnea, tos y dificultad respiratoria progresiva. La hemoptisis aparece en el 20% de los casos. Es muy típica la hipoxemia, signo clave para su sospecha.<sup>3</sup>

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 BAL confirmará el diagnóstico obteniendo líquido hemático con abundantes neutrófilos y hemosiderina.<sup>3</sup>

Se debe realizar 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 hay respuesta. A su vez se utilizará factor VII activado (90 mcg/kg en dosis inicial de choque y después cada seis horas, hasta completar siete dosis). Ante mala evolución se puede indicar tratamiento con Etanercept con el objeto de disminuir el componente inflamatorio que puede encontrarse en el seno del sangrado.<sup>3</sup>

**Síndrome del injerto.** Incidencia del 10% en el trasplante autólogo y de 30% en el alogénico (típico en los pacientes que presentan EICH híper-aguda). Mortalidad aproximada del 26%, ocurriendo generalmente 3 días después del aumento de leucocitos en el hemograma. Riesgo de hemorragia alveolar difusa de hasta 33%.<sup>3</sup>



Son factores de riesgo conocidos, pacientes con TMO ósea en fase precoz de la enfermedad, la infusión en el TMO de células CD34 positivas y la utilización de TMO en tumores sólidos con mala respuesta al tratamiento.<sup>3</sup>

Los afectados presentan fiebre, rash cutáneo generalizado y dificultad respiratoria. Pueden presentar alteración hepática, insuficiencia renal, edemas con ganancia de peso y encefalopatía.<sup>3</sup>

Ayudará al diagnóstico la presencia de varios signos clínicos y datos analíticos como: fiebre (63%), hipoxia (90%) y 5 días consecutivos de aumento del número de neutrófilos, asociados o no a imagen de edema agudo de pulmón en la radiografía de tórax, sin alteración demostrada de la función cardiaca.<sup>3</sup>

Generalmente presenta buena respuesta al tratamiento. Se realizará balance hídrico estricto. Se administrarán corticoides (metilprednisolona 500 mg/m<sup>2</sup>/día en 2 dosis durante 2-3 días), antihistamínicos, antitérmicos y tratamiento tópico para las lesiones cutáneas (tacrolimus o corticoides). Está indicada la profilaxis con metilprednisolona a dosis bajas (0,5-1 mg/kg/día) durante los primeros 5 días de aumento del número de leucocitos.<sup>3</sup>

**Síndrome de fuga capilar.** Incidencia aproximada de 20%, independientemente del tipo de trasplante. Mortalidad asociada del 90% en el caso de no iniciarse tratamiento. Ocurre aproximadamente en los primeros 15 días pos-trasplante.<sup>3</sup>

El edema generalizado con presencia de líquido en pleura, pericardio y peritoneo constituyen los signos típicos de este síndrome, fundamentales para el diagnóstico. La radiografía de tórax típica es de edema agudo pulmonar sin fallo cardiaco.<sup>3</sup>

La corticoterapia 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>3</sup>



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

**Bronquiolitis obliterante (BO).** Su incidencia en el TMO autólogo es baja, siendo del 2 al 20% en el alogénico. De aparición a los 6-12 meses tras la infusión celular (en ocasiones de forma precoz a los 3 meses) siendo útil la profilaxis mediante depleción de linfocitos T. Posee una mortalidad a largo plazo del 20%, siendo factores de riesgo para su desarrollo la EICH y la hipogammaglobulinemia.<sup>3, 8, 9</sup>

Produce clínica de tos, sibilancias y disnea progresiva. La radiografía de tórax suele ser normal o mostrar hiper-insuflación. La TC de tórax permitirá visualizar tanto atrapamiento aéreo como, en ocasiones, bronquiectasias. En las pruebas de función pulmonar se objetivará un patrón obstructivo (disminución de FEV1) con disminución en la difusión de óxido nítrico. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante biopsia.<sup>3, 11, 110</sup>

El tratamiento se basa en broncodilatadores y corticoterapia. Tratamiento inmunosupresor más agresivo ante mala evolución (ciclosporina, azatioprina o mofetil micofelonato). 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) como tratamiento coadyuvante ante el empeoramiento respiratorio. En el caso de dificultad respiratoria grave se debe iniciar terapia antimicrobiana de amplio espectro ante probable sobreinfección.<sup>3</sup>

*Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.* Complicación de una BO sobre-infectada generalmente por una bacteria o un virus. Se comporta como una exacerbación del cuadro inicial con clínica semejante a la de bronco-espasmo grave. La radiografía de tórax puede mostrar consolidaciones con distribución alveolar que deben ser confirmadas mediante TC torácica. El tratamiento se basa en, soporte respiratorio, antimicrobianos (contra bacterias, hongos y virus) y corticoides a dosis bajas cuando existen sibilancias con mala respuesta al tratamiento.<sup>3, 8, 9</sup>



**Neumonía intersticial.** Incidencia aproximada de 30%. Fisiopatología semejante a la neumonía idiopática. Un factor de riesgo es la EICHc por inflamación y fibrosis progresiva del parénquima pulmonar.<sup>3,8</sup>

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 causa infecciosa.<sup>3</sup>

Se procurará tratamiento inmunosupresor asociado (metilprednisolona a dosis bajas, y se incrementará si no asocia respuesta añadida al resto de inmunosupresores utilizados para el tratamiento de EICH).<sup>3</sup>

**Síndrome de toxicidad pulmonar retrasada.** Incidencia de hasta 72% en TMO autólogo y mortalidad muy baja. Acontece 2-4 meses después del injerto. Su buena respuesta al tratamiento y elevada incidencia la distinguen de la neumonía idiopática. Suponen factores de riesgo el uso de dosis elevadas de Ciclofosfamida y Cisplatino.<sup>3,8</sup>

El diagnóstico es de sospecha y se basa en la clínica; generalmente tos, disnea y fiebre. Se ha de excluir siempre infección. Son frecuentes los infiltrados intersticiales bilaterales en la radiografía de tórax, con imagen en vidrio deslustrado en la TC. Las pruebas de función pulmonar, muestran disminución de la difusión del monóxido de carbono. No es necesaria la biopsia ante sospecha clínica clara y buena evolución.<sup>3,12</sup>

En la fase aguda se recomienda el uso de metilprednisolona a dosis baja, asociada a terapia antimicrobiana de amplio espectro. Se recomienda profilaxis con corticoides inhalados con el objeto de evitar nuevos episodios. Se ha utilizado el tratamiento con interferón gamma en pacientes que muestran mala evolución.<sup>3</sup>

**Trombosis citolítica pulmonar.** De muy baja prevalencia y buen pronóstico. Asociada a TMO alogénico. Aparece generalmente hacia el día 72 pos-trasplante.<sup>3</sup>



En sus inicios la clínica es compatible con EICH. Se asocia a aparición de infartos hemorrágicos de pequeña entidad por afectación inflamatoria del endotelio pulmonar. Se añadirán a la sintomatología del EICH signos como fiebre y tos. No suelen presentar gran dificultad respiratoria, siendo la radiografía de tórax normal en el 25% de los casos (en ocasiones aparecerán nódulos o atelectasias). En la TC de tórax se pueden observar nódulos pulmonares generalmente periféricos. Siendo necesaria la biopsia para el diagnóstico de exclusión de infección.<sup>3</sup>

Se tratarán las complicaciones (sangrado) y, se administrará metilprednisolona a dosis bajas a pesar de que no se ha descrito utilidad clara del tratamiento inmunosupresor en este grupo de pacientes.<sup>3</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Las complicaciones pulmonares son comunes en pacientes con TPH y constituyen una causa importante de morbi-mortalidad. El tipo de TPH, el tiempo transcurrido desde el mismo y el acondicionamiento son factores relacionados con el tipo de afectación pulmonar.<sup>1</sup>

Dado que la afección clínica asociada puede ser desde inexistente, hasta catastrófica y de rápida evolución.<sup>3</sup> Se ha buscado el método para-clínico ideal, capaz de ayudar a predecir el daño pulmonar en estos pacientes.

Sin embargo, con la diversidad de complicaciones que pueden presentarse, no parece haber un método universal que ayude a predecir la presencia de daño pulmonar como causa de morbi-mortalidad en el paciente trasplantado.

Algunos autores señalan a los estudios de imagen como “un método fundamental a la hora de diagnosticar las complicaciones pulmonares<sup>1</sup>”. Dándole relevancia al uso de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Sin que esta logre mostrar el daño inicial en padecimientos que en etapas posteriores tendrían poca respuesta al tratamiento por enérgico que este sea.

Otros autores, señalan a las pruebas de función pulmonar como factor pronóstico de complicaciones pulmonares severas tempranas posterior al TPH. Siendo estas pruebas de gran utilidad, aunque su uso no pueda generalizarse a todas las complicaciones pulmonares.

Por lo que las pruebas complementarias, deberán adaptarse a cada caso en particular. Y a partir de ese momento, iniciar el abordaje de compromiso pulmonar según corresponda.

A su vez, el mayor conocimiento de los factores de riesgo para desarrollar lesión pulmonar en el contexto de TMO ha permitido establecer tanto actitudes preventivas como facilitar un diagnóstico precoz.<sup>3</sup>





Es entonces, cuando se coincide en que la monitorización concienzuda del paciente post-trasplantado será el punto cardinal del cual se debe partir.

Por lo que, surge el planteamiento de cuáles son las condiciones pulmonares en los pacientes trasplantados con células hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo específico de tiempo.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la frecuencia de complicaciones pulmonares posterior a trasplante de células hematopoyéticas en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez?



## **JUSTIFICACIÓN.**

Se decide realizar el presente trabajo, ya que la información actual sobre complicaciones pulmonares en pacientes pediátricos pos-TPH han sido traspolada de estudios en adultos; obtenida de bases de datos de países de primer mundo; sin contar con un registro actual y específico de complicaciones pulmonares pos-TPH en toda Latinoamérica; siendo este un centro de referencia para Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría.

Con la finalidad de mejorar las condiciones pre y pos-TPH de los pacientes pediátricos en Latinoamérica. Porque los pacientes en países de tercer mundo tienen un lapso de tiempo entre el inicio de la enfermedad y su diagnóstico que muy probablemente dista del lapso en países de primer mundo; Porque el lapso de tiempo entre el inicio del tratamiento (quimioterapia y/o radioterapia) y el TPH probablemente también varía con el lapso que se presenta en los países de primer mundo, confiriendo peores condiciones generales del paciente al momento del trasplante y mayor riesgo de compromiso pulmonar en pacientes de tercer mundo; Porque las condiciones propias de los pacientes de escasos recursos (estado nutricional, hacinamiento, cocina con leña, quema de basura, etc.) los predisponen a mayor riesgo de compromiso pulmonar.



## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Evaluar la frecuencia de complicaciones pulmonares en los pacientes pos-trasplantados con células hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

Describir la condición general del paciente al momento del trasplante.

Describir las complicaciones (infecciosas/no infecciosas) y su fase de presentación (neutropénica, temprana, tardía).

Describir las causas de disnea (infecciosas/no infecciosas) y su momento de presentación (precoz o tardía).

Describir la frecuencia de estudios complementarios utilizados en el abordaje de las complicaciones pulmonares.

Describir la morbi-mortalidad de los pacientes pos-trasplantados y su relación con complicaciones pulmonar.



## **HIPÓTESIS.**

Debido a que el presente trabajo es un diseño transversal no se requiere de hipótesis.



## **MÉTODOS.**

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

*Tipo de investigación:* Observacional.

*Tipo de diseño:* Descriptivo.

*Método de observación:* Retrolectivo.

*Temporalidad:* Longitudinal.

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

*Periodo de realización:* 2010-2013.

*Plan de análisis de datos:* Estadístico.

**Sujetos:** *Criterios de selección:*

*Criterios de inclusión:* Paciente pos-TPH del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2010-2013.

*Criterios de exclusión:* Ninguno.

*Criterios de eliminación:* Ninguno.

**Consideraciones éticas y bioseguridad.** Por las características del estudio, y dado que se tomaran los datos del expediente, y no se intervendrá directamente con el paciente, no se requieren de consideraciones especiales; Resguardando los datos personales de los pacientes.



## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó la recolección de datos en el programa 'Microsoft Office Excel 2007' obteniendo las frecuencias y las gráficas para la explicación de los resultados. Para la descripción de los sujetos de estudio se utilizaron medidas de resumen, tendencia central y dispersión (media, mediana y desviación estándar). Al ser este un estudio descriptivo, no fue requerida la utilización del paquete estadístico 'IBM SPSS 21'.



## **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.**

*Definición conceptual, operacional, tipo de variable, escala de medición.*

### **Variables:**

DC: Definición conceptual.

DO: Definición operacional.

TV: Tipo de variable.

EM: Escala de medición.

### **Variables generales:**

#### **Edad:**

DC: Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. (rae.es)

DO: Registro en años y meses al momento del trasplante.

TV: Cuantitativa continua.

EM: Años y meses.

#### **Sexo:**

DC: Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas. (rae.es)

DO: Registro en el expediente según corresponda a Masculino ó Femenino.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Masculino (1) ó Femenino (2).

#### **Diagnóstico de base:**

DC: Diagnóstico: Calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte. / Base: Fundamento o apoyo principal de algo. (rae.es)

DO: Enfermedad que motiva el trasplante.

TV: Categórica policotómica.





EM: Leucemia linfoide aguda (1), Leucemia granulocítica crónica (2), Leucemia mieloide aguda (3), Anemia aplásica (4), Tumores (5).

#### Tipo de trasplante:

DC: Trasplante: Trasladar un órgano desde un organismo donante a otro receptor, para sustituir en este al que está enfermo o inútil. (rae.es) / Autólogo; De la propia persona. (es.mimi.hu) / Alogénico: relativo a tejidos procedentes de la misma especie pero diferentes desde el punto de vista antigénico; homólogo. (Diccionario Mosby - Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud, Ediciones Hancourt, S.A. 1999)

DO: Registro en el expediente según corresponda a Autólogo ó Alogénico.

TV: Categórica dicotómica.

EM: Autólogo (1) ó Alogénico (2).

#### Donante emparentado:

DC: Donante: Persona que voluntariamente cede un órgano, sangre, etc., destinados a personas que lo necesitan. / Emparentado: Relación de parentesco, origen común o afinidad. (rae.es)

DO: Registro en el expediente de parentesco o no de donante y receptor.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).

#### **Variables pre-TPH:**

##### Tratamiento pre-trasplante:

DC: Tratamiento: Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. / Quimioterapia: Tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos. / Radioterapia: Tratamiento de las enfermedades mediante radiaciones. / Cirugía: Parte de la medicina que tiene por objeto curar las enfermedades por medio de operación. (rae.es)

DO: Registro en el expediente de si recibió o no tratamiento previo al trasplante.

TV: Cualitativa dicotómica.



EM: Sí ó No (para cada una): Quimioterapia, Radioterapia, Cirugía y/o Medicina alternativa.

#### Serologías para CMV:

DC: El citomegalovirus se detecta a través de una serología de sangre por la presencia de anticuerpos específicos contra este virus. (kioskea.net)

DO: Se buscará reporte de resultado de serologías en el expediente.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2) / Resultado reportado.

#### Infección de la vía aérea:

DC: Infección: Dicho de algunos microorganismos patógenos: Invadir un ser vivo y multiplicarse en él. (rae.es)

DO: Según anotaciones en el expediente de infecciones respiratorias (Agudas ó Crónicas, Altas ó Bajas).

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).

#### **Variables pre y post TPH:**

##### Tabaquismo:

DC: Intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco. (rae.es)

DO: Se buscará el dato sobre tabaquismo del paciente (activo) y/o las personas que conviven con él de manera cercana (pasivo).

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Activo (1) o pasivo (2) / Cuánto.

##### Manifestaciones clínicas: Disnea

DC: Dificultad de respirar. (rae.es)

DO: Registro en el expediente de “taquipnea, ortopnea, aleteo nasal, retracciones, uso de músculos accesorios, arritmia respiratoria o alternancia de respiración costal con respiración abdominal”. (Neumología, Chaparro)



TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).

#### Manifestaciones clínicas: Dolor pleurítico

DC: Dolor: Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior. (rae.es)

DO: Registro en el expediente de dolor torácico y sus características.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).

#### Manifestaciones clínicas: Hemoptisis

DC: Expectoración de sangre proveniente de la tráquea, los bronquios o los pulmones. (rae.es)

DO: Registro en el expediente de dicho evento.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).

#### Manifestaciones clínicas: Hipoxia

DC: Déficit de oxígeno en un organismo. (rae.es)

DO: Registro de oximetría de pulso en notas médicas, anotaciones de enfermería y/o reportes de gasometrías.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).

#### Manifestaciones clínicas: Rinorrea

DC: Cualquier tipo de material de apariencia mucosa que sale de la nariz. (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/>)

DO: Registro en el expediente de dicho evento ya sea en notas médicas o interrogatorio realizado directamente al paciente.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).



#### Manifestaciones clínicas: Sibilancias

DC: Sonido silbante y chillón durante la respiración, que ocurre cuando el aire se desplaza a través de vías respiratorias estrechadas.

(<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/>)

DO: Registro en el expediente al interrogatorio o exploración física.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).

#### Manifestaciones clínicas: Tos

DC: Movimiento convulsivo y sonoro del aparato respiratorio del hombre y de algunos animales. (rae.es)

DO: Registro en el expediente en notas de evolución o interrogatorio.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).

#### Pruebas de función pulmonar:

DC: Espirometría, Pletismografía, Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)

DO: Se buscará en el expediente el resultado impreso o reporte del mismo.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2) / Resultado.

#### **Variables pos-TPH:**

##### Complicaciones (Etiología):

DC: *Infecioso*: Causado por infección. (rae.es)

DO: Según lo referido en el expediente.

TV: Categórica dicotómica.

EM: Infecciosas (1) ó No infecciosas (2).

##### Complicaciones (Fase): Neutropénica

DC: Neutropenia.<sup>1</sup>



DO: Reporte de complicaciones pulmonares en los primeros 30 días pos-trasplante.

TV: Categórica policotómica.

EM: Neutropénica (1), temprana (2) ó tardía (3).

#### Complicaciones (Fase): Temprana

DC: Fase de recuperación de neutropenia.<sup>3</sup>

DO: Según reporte de complicaciones pulmonares entre los 30 y 100 días pos-trasplante.

TV: Categórica policotómica.

EM: Neutropénica (1), temprana (2) ó tardía (3).

#### Complicaciones (Fase): Tardía

DC: Fase de reconstitución inmune e injerto medular.<sup>3</sup>

DO: Según reporte de complicaciones pulmonares posterior a los primeros 100 días pos-trasplante.

TV: Categórica policotómica.

EM: Neutropénica (1), temprana (2) ó tardía (3).

#### Estudios complementarios:

DC: Radiografía de tórax, Tomografía de tórax, Gammagrafía pulmonar, Broncoscopia, Biopsia pulmonar, Lavado bronco-alveolar.

DO: Se buscará en el expediente y en la base de datos electrónica del Hospital el reporte impreso o las imágenes de dichos estudios complementarios.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí ó No (para c/u) / Resultado.

#### Ventilación mecánica

DC: Forma de soporte invasivo destinada a optimizar el intercambio gaseoso y el estado clínico. (Neumología, Chaparro)

DO: Según lo referido en el expediente.

TV: Cualitativa dicotómica.

EM: Sí (1) ó No (2).



## Mortalidad

DC: Calidad de mortal. (rae.es)

DO: Según reporte en el expediente (si falleció o no / en caso positivo, cuándo sucedió / si hubo o no asociación a falla respiratoria).

TV: Cualitativa dicotómica / Cuantitativa discretas / Cualitativa dicotómica.

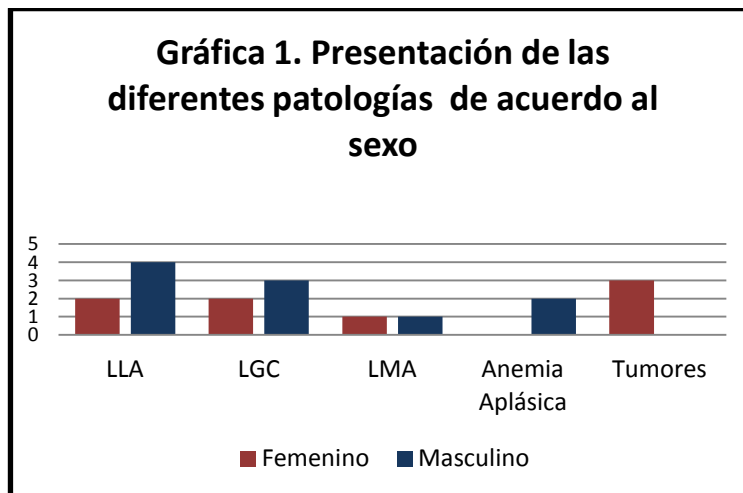
EM: Sí (1) ó No (2) / Meses / Sí (1) ó No (2).



## RESULTADOS.

Ingresaron 17 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de 'Pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez', los cuales fueron obtenidos de la base de datos de dicho nosocomio en el periodo 2005 hasta enero de 2014.

La edad promedio de los pacientes trasplantados fue de  $10 \pm 4$  con una relación M: F de 1.8: 1. El diagnóstico de base que predominó fue Leucemia linfocítica aguda en un 35% (6/17), seguido de Leucemia granulocítica crónica 29% (5/17), Leucemia mieloide aguda 12% (2/17), Anemia aplásica 12% (2/17), y Tumores 12% (2/17). (Ver gráfica 1). Se negó tabaquismo en 13 pacientes; siendo activo en 1 (de manera ocasional) y pasivo en 3 pacientes (siendo directamente con padres fumadores).



En los registros, se reportó previo a trasplante 3 pacientes con infecciones de vía aérea (2 altas y 1 baja), siendo estas de forma aguda; así mismo se documentó un paciente con Combe positivo al cual se realizaron los estudios para descartar Tuberculosis (Baciloscopia: negativo, PPD: Negativo, BAAR: Negativo y Placa de Tórax Negativo).



El tratamiento pre-trasplante utilizado fue con Quimioterapia 88%, Radioterapia 47%, Cirugía 18%, Corticoides 6%, y solo un paciente no recibió tratamiento. El trasplante realizado de tipo Alogénico fue el que predominó en los pacientes en un 88% y de tipo Autólogo fue 12%. (Ver tabla 1)

<b>Tabla 1. Presentación de datos obtenidos de pacientes de acuerdo al diagnóstico de base.</b>					
<b>Diagnóstico/Variable</b>	<b>LLA</b>	<b>LGC</b>	<b>LMA</b>	<b>Anemia aplásica</b>	<b>Tumores</b>
<b>Tratamiento pre-TPH:</b>					
Quimioterapia Radioterapia	35%	29%	12%		12%
Cirugía	29%		12%		6%
Otros			6%	6%	12%
Negado				6%	
<b>Tipo de trasplante:</b>					
Autólogo					12%
Alogénico	35%	29%	12%	12%	
<b>Donante relacionado:</b>					
Sí	29%	29%	12%	12%	
No	6%				
No aplica (autólogo)					12%
<b>Edad (años):</b>					
<5	23%				6%
6-10	12%	6%	6%	6%	6%
11-15		18%	6%	6%	
>16		6%			
<b>Sexo:</b>					
Masculino	23%	18%	6%	12%	
Femenino	12%	12%	6%		12%
<b>Tabaquismo:</b>					
Negativo	35%	23%	12%		6%
Activo		6%			





Pasivo				12%	6%
<b>CMV IgM:</b>					
Negativo	29%	18%	12%	12%	12%
Positivo					
Desconocido	6%	12%			
<b>CMV IgG:</b>					
Negativo	18%	6%	6%	6%	12%
Positivo	12%	6%	6%	6%	
Indeterminado		6%			
Desconocido	6%	12%			
<b>Espirometría:</b>					
Normal	23%	12%	12%	6%	6%
Anormal		6%			
No realizado	12%	12%		6%	6%
<b>Pletismografía:</b>					
No realizó	35%	23%	12%	12%	12%
Realizó		6%			
<b>DLco:</b>					
No realizó	35%	23%	12%	12%	12%
Realizó		6%			
<b>Infección de vía aérea:</b>					
Negadas	35%	18%		12%	12%
Agudas		6%	12%		
Crónicas		12%			
Altas		12%	12%		
Bajas		6%			
<b>Complicaciones:</b>					
Negadas		6%			6%
- <i>Infecciosas</i>					
Agudas	12%	6%	6%		
Crónicas					6%
Alta					6%



Bajas	12%	6%	6%		
No pulmonar	29%	6%	6%	12%	6%
- <i>No infecciosas</i>					
EICHc a piel	18%	12%			
EICH a pulmón			6%		
<b>Complicaciones (fase):</b>					
Negativo		6%			6%
Neutrópica	23%	12%		12%	12%
Temprana	6%		6%		
Tardía	18%	12%	6%		6%
<b>Estudios complementarios:</b>					
Radiografía de tórax	35%	18%	12%	6%	12%
Tomografía de tórax	6%	18%	12%	6%	12%
Gammagrafía pulmonar					
Broncoscopia					
Aspirado bronquial					
Exudado faríngeo		6%			
Cultivo secreción nasal	18%	23%			12%
Panel viral		12%			
VSR		6%	6%		
Galactomanano Aspergillus	12%	6%		6%	12%
<b>Espirometría:</b>					
No realizó	29%	23%	6%	12%	12%
Normal	6%				
Anormal		6%	6%		
<b>Ventilación mecánica:</b>					
Sí	6%	6%	12%		
No	29%	23%		12%	12%
<b>Mortalidad pos-TPH:</b>					
Sí	6%				
No	29%	29%	12%	12%	12%



Posterior al trasplante, se reportó morbilidad pulmonar en 5 pacientes (3 infecciosas y 2 no infecciosas); 4 cuadros agudos y 1 crónico, siendo este último el único de vía aérea superior y el resto de vía aérea baja; dos relacionados a EICH a pulmón. Presentándose 1 en fase de neutropenia, 1 en fase temprana y 3 en fase tardía.

Como parte del abordaje de estos pacientes, se reportaron los siguientes estudios complementarios: Radiografía de tórax, Tomografía de tórax, Aspirado bronquial, Exudado faríngeo, Cultivo secreción nasal, Panel viral, Galactomananos *Aspergillus*, entre otros. No se adjunta la cantidad de estudios realizados de cada uno al depender el número de la evolución de los pacientes y no de un número fijo en sí.

Las serologías para CMV, se reportaron con: IgG negativa en 53% (9/17), positiva 38% (6/17), y desconocida 12% (2/17); e IgM negativa en 82% (14/17), indeterminada en 6% (1/17), y desconocida en 12% (2/17).

Dentro de las pruebas de función pulmonar, se registraron 12 Espirometrías 11 con resultados dentro de los límites de normalidad y 1 sugestiva de restricción; por lo que a dicho paciente se le realizó Pletismografía confirmando patrón restrictivo y DLco sin criterios de aceptabilidad. Pos-TPH se reportaron 4 espirometrías, 2 de ellas dentro de los límites de normalidad, 1 sugestiva de restricción (paciente con EICH documentada) y 1 con obstrucción moderadamente grave (paciente con neumonía documentada).

Se reportó ventilación mecánica en 4 pacientes. Documentándose mortalidad pos-trasplante en 1 paciente a los 5 meses. Mismo que requirió ventilación mecánica por compromiso pulmonar.



## **DISCUSIÓN.**

El diagnóstico de base predominante fue la Leucemia linfocítica aguda (35%), seguido de la Leucemia granulocítica crónica (29%) y en tercer lugar, por Leucemia mieloide aguda, Anemia aplásica, y Tumores (12% cada una). Reportándose dentro del grupo de tumores, un paciente con diagnóstico de Neuroblastoma (primario cervical / estadio IV) y otro con Sarcoma de Ewing (metastásico a pulmón).

En relación al diagnóstico de base, se reportó la siguiente relación de tratamiento pre-trasplante: Quimioterapia 88%, Radioterapia 47%, Cirugía 18%, Corticoides 6%, Sin tratamiento 6%. Dado que el presente trabajo no pretende encontrar una relación causa-efecto, queda fuera de las posibilidades del mismo establecer una relación entre el riesgo de complicaciones pulmonares pos-TPH y el tratamiento previo al mismo.

En relación al tipo de trasplante realizado, se conoce el mayor riesgo de complicaciones pulmonares en el paciente pos-trasplante alogénico (88% de la muestra), en relación al autólogo (12%). Por lo que la mayoría de los pacientes estudiados tiene ya un riesgo aumentado de complicación pulmonar pos-TPH.

Buscando una mayor histo-compatibilidad, en base a la adecuada selección del donante, se reportaron 82% de los pacientes con donante emparentado, contra 6% de los no relacionados. Dato que no aplica en el caso de trasplante autólogo (12%).

La edad reportada en los pacientes trasplantados tuvo una mediana de 9 años. Que agrupados por cada cinco años, tenemos 12% menores de 5 años, 47% de 6 a 10 años, 35% de 11 a 15 años y, 6% de 16 a 20 años. Encontrándose la mayoría de los pacientes (82%) entre los 6 y los 15 años.

Del total de pacientes, 65% son de sexo masculino y 35% de sexo femenino. Dato estadístico sin fines de asociación de sexo con compromiso pulmonar pos-TPH.



Bien conocida es la relación del tabaquismo con enfermedad pulmonar. Por lo que se incluyó el tabaquismo (activo y/o pasivo), como parte de los datos a investigar en los pacientes pos-TPH. Dato negado en 76% de ellos; activo en 6% y pasivo en 18%. Dato que puede estar sesgado al ser buscado en el expediente y no cuestionado directamente al paciente y/o sus familiares. Por lo que se cree, que la exposición a tabaco (principalmente pasivo), pueda ser más grande.

Se reportaron 18% de los pacientes con infecciones de vía aérea pre-TPH. Dato seguramente sesgado ya que no siempre se registran las infecciones de vía aérea superior (sean estas agudas o crónicas). Sin que el presente trabajo pretenda establecer una relación causa-efecto entre las infecciones de vía aérea pre-trasplante y el compromiso pulmonar posterior al mismo.

Se reportó morbilidad pulmonar pos-TPH en 29% de los pacientes; predominando infecciones agudas de vía aérea baja en fase tardía. Como dato estadístico.

De los estudios complementarios reportados, fuera de los estudios de imagen, el resto de los estudios fueron negativos, a excepción de un panel viral positivo a Virus Sincitial Respiratorio. Sin que se haya realizado ninguna broncoscopia, lavado bronco-alveolar, o biopsia pulmonar.

Siendo el Citomegalovirus el patógeno viral más frecuente en pos-TPH (hasta en el 70%), y presentándose en 10-40% de los pacientes pos-trasplante alogénico <sup>3</sup>, con especial riesgo de afectación en portadores previos al TMO <sup>11</sup>. Por lo que su tamizaje previo al trasplante es de suma importancia. Reportándose en estos pacientes, serologías para CMV con: IgG positiva 35%, negativa 53%, y desconocida en 12%; e IgM indeterminada 6%, negativa 82%, y desconocida 12%. Sin poder establecer una relación causal de compromiso pulmonar con infecciones por CMV en este grupo.

Ya se comentó en el contenido de este trabajo el importante apoyo que brindan las pruebas de función pulmonar como factor pronóstico de complicaciones pulmonares severas tempranas pos-TPH, así como su apoyo en el abordaje diagnóstico de las mismas. Tomando un importante papel en el abordaje de Bronquiolitis obliterante y Síndrome de toxicidad pulmonar retrasada, entre otros. Teniendo en cuenta que la Espirometría, como primer estudio a realizar, es una prueba recomendada para mayores de 6 años de edad, y no todos los pacientes son aptos para



realizarla. Se documentó Espirometría en 70% de los pacientes, uno de ellos con prueba sugestiva de restricción; confirmándose patrón restrictivo por Pletismografía. Cabe señalar, que dicho paciente presentó compromiso pulmonar en la fase tardía (documentado como Neumonía adquirida en la comunidad, descartándose Bronquiolitis obliterante con apoyo de prueba de función pulmonar control). Pos-TPH se documentó Espirometría en 23% del total de pacientes, siendo de utilidad en el abordaje de pacientes con compromiso pulmonar (infeccioso y no infeccioso). Siendo estas, sólo un tercio de las realizadas previo al trasplante.

Se reportó ventilación mecánica en 23% de los pacientes. Sólo en 1 por compromiso pulmonar (SDRA + NII + HAP + EICH + NAC grave + Neumotórax). Mismo que presentó mortalidad pos-trasplante en la fase tardía, con antecedente de haber presentado en la fase temprana EICH documentada por biopsia de piel.



## **CONCLUSIÓN.**

Como ya lo dice la portada, se realiza el presente trabajo para optar por el título de especialista en Neumología Pediátrica. Sin embargo, la finalidad de esta presentación también parte del deseo de aportar mi grano de arena al conocimiento de la medicina en Latinoamérica.

El motivo por el cual se optó por el presente tema, es porque es un espacio incompleto en el conocimiento. Ya sea porque los datos que se tienen hasta la fecha fueron obtenidos de población adulta o porque fueron obtenidos en países de primer mundo; sin encontrarse en la literatura datos equiparables del todo a nuestros pacientes.

Teniendo como objetivo principal: Evaluar la frecuencia de complicaciones pulmonares en los pacientes pos-trasplantados con células hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Para así conocer dichas complicaciones y compararles con las reportadas en la literatura internacional.

Después de lo cual, pasamos a nuestros objetivos secundarios: Describir la condición general del paciente al momento del trasplante; Describir las complicaciones (infecciosas/no infecciosas) y su fase de presentación (neutropénica, temprana, tardía); Describir las causas de disnea y su momento de presentación (precoz o tardía); Describir la frecuencia de estudios complementarios utilizados en el abordaje de las complicaciones pulmonares; Describir la morbi-mortalidad de los pacientes pos-trasplantados y su relación con complicaciones pulmonar.

Para llevar a cabo el presente trabajo, se revisó el tema en fuentes electrónicas reconocidas, buscando tener la información con mayor calidad y actualizada. Cabe señalar que pocas fuentes planteaban un problema de estudio parecido. Desde el estudio de complicaciones pos-trasplante en general hasta el estudio específico sobre los hallazgos de imagen, los resultados en las pruebas de función pulmonar, o la incidencia de determinado patógeno en este grupo de pacientes. Lo que volvió más interesante la labor de desarrollar esta investigación.



Se revisaron y estudiaron las complicaciones pulmonares pos-TPH según la secuencia temporal de recuperación del sistema inmune ya establecida en la literatura. Describiendo la correlación entre los hallazgos clínicos y para-clínicos con los posibles diagnósticos diferenciales de estas complicaciones, su pronóstico y tratamiento.

Para después realizar una hoja de recolección de datos, a partir de las variables más importantes relacionadas con el presente tema.

Posterior a lo cual, se tomó la base de datos de pacientes pos-trasplantados con células hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, para revisar el expediente clínico y buscar directamente las variables enlistadas en la hoja de recolección de datos.

Sin trabajos previos que abordaran el tema en esta institución, se buscó realizar un análisis descriptivo (estableciendo las bases para futuras investigaciones). Sin la pretensión de realizar comparaciones con las complicaciones pulmonares reportadas en la literatura internacional o establecer relaciones de causa-efecto entre la condición pre-trasplante y las complicaciones pulmonares reportadas en los pacientes pos-trasplantados con células hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Teniendo el presente trabajo como objetivo principal evaluar la frecuencia de complicaciones pulmonares en los pacientes pos-trasplantados con células hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se reportó morbilidad pulmonar pos-TPH en 29% de los pacientes; predominando infecciones agudas de vía aérea baja en la fase tardía. Y del 23% que requirió ventilación mecánica, sólo en un caso fue por compromiso pulmonar.

Dentro de los objetivos secundarios, por medio de la “Tabla 1. Presentación de datos obtenidos de pacientes de acuerdo al diagnóstico de base”, logramos describir la condición general del paciente al momento del trasplante; así como describir las complicaciones reportadas (infecciosas/no infecciosas) y su fase de presentación (neutropénica, temprana, tardía); así como describir la morbi-mortalidad de los pacientes pos-trasplantados y su relación con complicaciones pulmonar.





La intención de describir la frecuencia de estudios complementarios utilizados en el abordaje de las complicaciones pulmonares, fue para cotejar los datos del presente estudio con los reportados en la literatura internacional. Sin embargo, por el tamaño de la muestra del presente trabajo, no es plausible realizar dicha comparación. Cabe señalar, que por condiciones propias del estado clínico del paciente o condiciones ajenas a este trabajo, no se realizó valoración por broncoscopio a ningún paciente con complicaciones pulmonares pos-TPH. Siendo las muestras obtenidas por lavado bronco-alveolar, cepillado y/o biopsia el estándar de oro para diagnosticar muchas de las patologías relacionadas con dichas complicaciones.

Los pacientes que reciben TMO pueden mostrar una disminución de la mortalidad por diversos motivos: una mejor selección del donante (mayor histo-compatibilidad), menor número de recaídas antes del TMO (mejor situación basal) y optimización del cuidado respiratorio. A su vez el mayor conocimiento de los factores de riesgo para desarrollar lesión pulmonar en el contexto de TMO ha permitido establecer tanto actitudes preventivas como facilitar un diagnóstico precoz.<sup>3</sup>

Como ya lo hemos referido en la discusión, este trabajo reporta una serie de casos (el total de trasplantados registrados hasta enero 2014 en el Hospital Infantil de México). Sin que esto sea una debilidad, al no haber un estudio similar reportado a la fecha. Por lo que este trabajo, se convierte en la punta de lo que podrían ser futuras líneas de investigación. En las que se reúnan condiciones propicias para establecer relaciones de causa-efecto (mayor número de muestra, registro más fino de los datos concernientes al neumólogo, realización de pruebas de función pulmonar y estudios invasivos -como broncoscopia, lavado bronco-alveolar y biopsia- a los pacientes que lo ameriten, etcétera).

Conforme avanza la ciencia, además de la mejor identificación de agentes farmacológicos que inducen toxicidad pulmonar, sus altas dosis que preceden al TPH y las altas dosis acumuladas de quimioterapia y radioterapia, así como el historial de infecciones oportunistas. Nos presentan una nueva generación de 'sobrevivientes altamente pre-tratados', que constituyen una población de alto riesgo de toxicidad pulmonar a largo plazo.



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Fecha	Búsqueda de información	Elaboración de protocolo	Presentación de protocolo	Recopilación de la información	Procesamiento y análisis de la información	Elaboración de informe final	Presentación de la tesis
04/2013	X						
05/2013	X						
06/2013		X					
07/2013		X					
08/2013		X					
09/2013			X				
10/2013			X	X			
11/2013				X			
12/2013				X			
01/2014				X			
02/2014					X		
03/2014					X		
04/2014						X	
05/2014							X



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

01. 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.

02. Gómez-ME, Sánchez-VE, Barrios-HL, Pérez-M, Arana-RM, et al; Trasplante de médula ósea en pacientes con leucemia mieloide, experiencia de cinco años; XLII Congreso Nacional de Hematología: Trasplante de Células Hematopoyéticas; Yucatán, México; 11-15 de Mayo de 2001; Revista Biomédica, 12(1):83-93.

03. García-SA, Nieto-MM, Casado-FJ; Dificultad respiratoria en el niño sometido a trasplante de médula ósea; Med Intensiva; Junio 2011; 35(9):569-577.

04. Ramírez-SA, Orozco-LM, Walter-EC, Au-MA, Chien-JW; Influence of Pretransplantation Restrictive Lung Disease on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Outcomes; Biol Blood Marrow Transplant; Septiembre 2009; 16:199-206 (2010).

05. Tichelli-A, Rovó-A, Gratwohl-A; Late Pulmonary, Cardiovascular, and Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Recommended Screening Practices; American Society of Hematology; 2008.

06. Yean-LJ, Won-JC, Kim-K Ho-JJ; Impact of previous invasive pulmonary aspergillosis on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Korean J Hematol; Diciembre 2012; 47:255-9.

07. Da Mota-VMSF; Enfermedad injerto contra huésped crónica: Factores pronósticos y nuevas opciones terapéuticas; Tesis doctoral. Salamanca, España; Universidad de Salamanca; 2010.

08. Birgitta-VA, Rossen-JWA, van Ewijk-B, Schuurman-R, Bierings-MB, et al; Strong Association between Respiratory Viral Infection Early after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the



Development of Life-Threatening Acute and Chronic Alloimmune Lung Syndromes; Biol Blood Marrow Transplant; Diciembre 2009; 16:782-791 (2010).

09. Duncan-CN, Buonanno-MR, Barry-EV, Myers-K, Peritz-D; et al; Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Bone Marrow Transplantation; Diciembre 2007; 41, 971-975 (2008).

10. Piñana-JL, Martino-R, Pérez-BJ, Bellido-CJ, Valcárcel-D, et al; Pulmonary function testing prior to reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in an unselected patient cohort predicts posttransplantation pulmonary complications and outcome; Am J Hematol; 87:9-14, 2012.

11. 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.

12 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).



## **LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.**

A pesar de que el estudio será longitudinal, el análisis de datos será de forma retrospectiva, por lo que muchos de los datos puedan estar incompletos.



## ANEXOS.

### Hoja de recolección de datos.

#### *Variables generales:*

Edad: Niños mayores de edad preescolar (más complicaciones)

Sexo

Tabaquismo

Estado de la enfermedad pre-trasplante: Mala situación clínica previa al TMO (más complicaciones)

Número de recaídas: Situación basal pre-trasplante

Donador no emparentado (más complicaciones)

Estado de serologías para CMV

Pruebas de función pulmonar: FEV1 pre-trasplante  $\leq 80\%$  (más complicaciones)

Diagnóstico de base

Tiempo de diagnóstico: Largo intervalo entre diagnóstico de la enfermedad de base y trasplante (más complicaciones)

Tipo de trasplante: Alogénico (más complicaciones) ó Autólogo

#### *Variables pre y pos-TPH:*

Complicaciones propias del diagnóstico:

Infiltración:

Metástasis:

Recaída:

Enfermedades asociadas:

Tratamiento:

Antibióticos:

Antifúngicos:

Esteroides:

Quimioterapia: Metotrexate, Ciclofosfamida, Cisplatino (+ complicaciones)

Radioterapia (irradiación corporal total):



Cirugía:

Medicina alternativa:

Para-clínicos:

Estudios de imagen:

PPF:

Infecciones de vía aérea:

Agudas / Crónicas:

Altas / Bajas:

Síntomas generales:

Fiebre:

Encefalopatía:

Insuficiencia renal:

Rash cutáneo generalizado:

Edemas con ganancia de peso:

Síntomas respiratorios:

Dificultad respiratoria:

Dolor pleurítico:

Hemoptisis:

Sibilancias:

Hipoxemia:

Rinorrea:

Disnea:

Tos:

Estudios de imagen:

Radiografía de tórax

Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

Gammagrafía

Broncoscopia:

Biopsia de lesión

Lavado bronco-alveolar

*Variables pos-TPH:*



Profilaxis “enfermedad injerto contra huésped”:

Tiempo de presentación de complicaciones:  $\leq 60$  días:

Complicaciones pulmonares:

Ventilación mecánica:

Muerte por falla respiratoria:

Mortalidad general:

Complicaciones: Fase neutropénica (0-30 días)

    Infecciosas:

        Infecciones fúngicas (*Aspergillus*)

        Neumonía bacteriana

    No infecciosas:

        Hemorragia alveolar difusa (HAD)

        Edema pulmonar agudo no cardiogénico

        Toxicidad por quimioterapia

        Síndrome del implante (SI)

Complicaciones: Fase temprana (30-100 días)

    Infecciosas:

        Neumonía por citomegalovirus (CMV) y víricas (no CMV)

        Infecciones bacterianas y fúngicas (*Candida* spp.)

        Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

    No infecciosas:

        Síndrome de neumonía idiopática (SNI)

        Enfermedad veno-oclusiva

        Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

        Síndrome del trombo citolítico

        Neumonitis aguda por radiación

Complicaciones: Fase tardía ( $>100$  días)

    Infecciosas:

        Infecciones por hongos, bacterias y virus

    No infecciosas:

        EICHc

        BO y/o NO





Neumonía intersticial  
Proteinosis alveolar secundaria  
Síndrome de fuga aérea  
Síndrome linfoproliferativo pos- trasplante.  
Neumonitis pos-radioterapia

### **Complicaciones: Infecciosas**

#### Bacterias

Bacteriemia  
Neumonía bacteriana

#### Hongos

Candida spp.  
Aspergillus spp.  
Aspergilosis angio-invasiva  
Aspergilosis invasiva de la vía aérea  
Pneumocystis jirovecii

#### Virus

Virus herpes  
Citomegalovirus  
Virus respiratorio sincitial (VRS)  
Virus de Epstein-Barr  
Micobacterias  
Tuberculosis

### **Complicaciones: No infecciosas**

Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)  
Bronquiolitis obliterante (BO) y/o Neumonía organizativa (NO)  
Neumonía intersticial  
Neumonitis pos-radioterapia  
Proteinosis alveolar secundaria  
Síndrome de fuga aérea/capilar  
Síndrome linfoproliferativo pos- trasplante



Derrame pleural  
Neumonía idiopática  
Síndrome de toxicidad pulmonar retrasada  
Síndrome del implante/injerto  
Toxicidad farmacológica  
Neumonía intersticial no específica

**Complicaciones: No pulmonares**

Encefalopatía  
Insuficiencia hepática  
Insuficiencia renal

**Disnea de causa no infecciosa:**

Precoz

Neumonía idiopática  
Hemorragia alveolar difusa (HAD)  
Síndrome del injerto  
Síndrome de fuga capilar

Tardía

Bronquiolitis obliterante (BO)  
BONO  
Neumonía intersticial  
Síndrome de toxicidad pulmonar retrasada  
Trombosis citolítica pulmonar