

Caso Clínico

Niño receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos con evolución complicada

M. FERNÁNDEZ MIAJA¹, L. DÍAZ SIMAL², C. REY GALÁN³, S. GONZÁLEZ MUÑÍZ⁴

¹Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres. ²Hospital Parc Taulí, Sabadell. ³Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Central de Asturias. ⁴Universidad de Oviedo. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias.

RESUMEN

Los pacientes oncológicos suponen un número importante de ingresos en UCIP, especialmente las neoplasias hematológicas, por su incidencia aumentada de fallo multiorgánico y necesidad de técnicas de soporte agresivo como la ventilación mecánica invasiva, la depuración extrarrenal y otras. La limitación del esfuerzo terapéutico cuando se producen situaciones de extrema gravedad siempre ha sido una posibilidad a considerar. El pronóstico en los últimos años se ha modificado, con un aumento de la supervivencia.

Entre las complicaciones más frecuentes que sufren estos pacientes están las pulmonares, las cuales presentan mejor evolución debido a los avances en ventilación mecánica, como el uso de la ventilación no invasiva. El síndrome de obstrucción sinusoidal hepática es otra de las complicaciones más frecuentes.

El caso que presentamos sirve para ilustrar que, a pesar de ser un reto en el manejo dentro de las UCIPs y presentar todavía una alta mortalidad, parece adecuado utilizar todos los tratamientos de soporte disponibles, individualizando cada caso según las circunstancias particulares.

Palabras clave: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática; Trasplante de progenitores de sangre de cordón umbilical; Ventilación no invasiva.

ABSTRACT

Cancer patients constitute a significant number of hospital admissions at the PICU, especially, hematopoietic malignancies for their increased incidence of organ failure and aggressive support techniques such as VMI and renal replacement therapy among others. Therapeutic withdrawal is always a possibility to consider in cases of special severity. In recent years, the prognosis has been improved, with increased survival.

Pulmonary complications are usual on these patients. They have a better evolution thanks to the advances in mechanical ventilation, as the use of non-invasive ventilation. Sinusoidal hepatic obstruction syndrome is another usual complication.

The present case illustrates that despite being a challenge the management of these patients in the PICU with a high mortality, it seems appropriate to use all available support treatments, on a case by case approach according to the particular circumstances.

Key words: Acute respiratory distress syndrome; Sinusoidal obstruction syndrome; Hematopoietic progenitors cells from human umbilical cord blood; Noninvasive ventilation.

Correspondencia: Dra. María Fernández Miaja. Dionisio Ridruejo, N^o2, 7^oB. 33007 Oviedo.
Correo electrónico: mfmiaja@gmail.com

© 2016 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de los niños oncológicos ha mejorado en las últimas décadas debido a los avances en las terapias oncológicas y a los nuevos tratamientos de soporte que se proporcionan en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIPs)⁽¹⁾.

Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran las pulmonares, principalmente de tipo infeccioso con evolución a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)⁽²⁾.

El uso de la ventilación no invasiva (VNI) se ha incorporado al manejo de estos pacientes, evitando en ocasiones la intubación y la ventilación mecánica que condicionan un mal pronóstico^(3,4). Otra de las complicaciones más importantes es el síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS), el cual suele producirse tras un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)⁽⁵⁾.

Presentamos el caso clínico de un paciente con un TCPH de sangre de cordón umbilical con complicaciones graves que precisó de soporte respiratorio agresivo.

CASO CLÍNICO

Niño de 17 meses trasladado a la UCIP desde la planta de Hematología por ascitis, edemas e insuficiencia respiratoria.

Antecedentes personales: diagnosticado en 2013 de leucemia aguda mieloide (LMA) con inversión cromosoma 16 y mutación KRAS. Recibió tratamiento de inducción según esquema LAM SHOP-2007 con idarrubina, ara-C y etopósido, con respuesta parcial morfológica, EMR negativa por citometría y FISH y por biología molecular Ratio CBFβ-MYH11/ABL: 7,22%. Se inició búsqueda de donante no emparentado. Recibió dos ciclos de consolidación. Se realizó biopsia hepática con diagnóstico de infiltración hepática leucémica (reordenamiento CBFβ-MYH11/ABL), por lo que se decidió realizar TCPH alogénico de donante no emparentado de sangre de cordón umbilical.

El día +13 del trasplante comenzó con edemas, ascitis, hepatomegalia dolorosa, con alteración de la bilirrubina cumpliendo criterios de SOS. En la ecografía abdominal presentaba hepatomegalia, líquido libre y sistema venoso suprahepático y portal permeable con flujo hepatópeto. Se pautó restricción de líquidos, diurético y defibrotide durante 6 días. El día +19 ingresó en UCIP por progresión de la clínica con dificultad respiratoria.

Exploración física al ingreso: FC 140 lpm; FR 45 rpm; TA 160/100 mmHg; Sat O₂ 92% con aire ambiente. Coloración pálido-ictérica. Signos de dificultad respiratoria moderada,

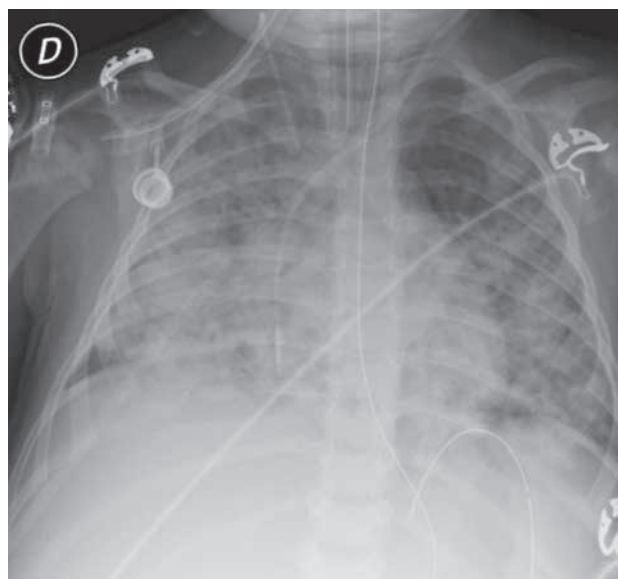


Figura 1. Radiografía de tórax correspondiente al síndrome de dificultad respiratoria aguda que presentaba el paciente.

crepitantes en base derecha. Abdomen distendido, hepatomegalia y esplenomegalia.

Análítica: Hemograma: Hb 9 g/dl, Hto 24,4%, leucocitos (N 1.009/mm³, sin cayados), plaquetas 8.000/mm³. Gasometría venosa: ph 7,2; pCO₂ 62,2 mmHg; Puntuación *Pediatric Risk Mortality Score* (PRISM III): 18 puntos; PIM 2: 21,28% y TISS 28 en las primeras 24 horas: 36 puntos.

En el control ecográfico había signos sugerentes de sangrado abdominal. Se evacuaron 1.300 ml de líquido ascítico hemorrágico por paracentesis y se colocó un drenaje peritoneal durante 14 días. Recibió dos dosis de factor VII activado, ácido tranexámico y fibrinógeno. La presión intraabdominal máxima fue de 35 cmH₂O. No se demostró ningún punto sangrante en el angioTC abdominal.

Al ingreso se conectó a ventilación no invasiva (VNI) modo BIPAP, sin mejoría. A las 6 horas, se conectó a ventilación mecánica invasiva (VMI) (parámetros iniciales FiO₂ 100%, PEEP 14 cmH₂O, volumen corriente de 6 ml/kg). Presentó empeoramiento progresivo con hipoxemia alcanzándose un índice PaO₂/FiO₂ mínimo de 52 e infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, no presentes al ingreso, compatibles con SDRA (Fig. 1). Se optimizó la ventilación mecánica con estrategia de protección pulmonar y se iniciaron maniobras de reclutamiento alveolar, manteniendo un valor de PEEP máximo de 25 cmH₂O, con elevaciones progresivas hasta 40 cmH₂O. Se ventiló en prono durante tres días, manteniendo buena tolerancia hemodi-

námica en todo momento con dopamina (dosis máxima 10 µg/kg/min). Progresiva mejoría respiratoria con extubación programada a VNI modo BIPAP a los 12 días de ingreso, la cual se mantuvo 19 días.

Dos días tras la extubación se realizó una tomografía computarizada pulmonar por fiebre mantenida sin aislamientos microbiológicos y se inició tratamiento con anfotericina B liposómica empírica ante la sospecha de infección fúngica, no pudiendo utilizarse azoles de espectro extendido por su hepatotoxicidad. En la TAC de control realizado a la semana habían desaparecido las lesiones nodulares.

La cobertura antibiótica inicial fue con amikacina y piperacilina-tazobactam, rotando a los 3 días a amikacina y meropenem por elevación de procalcitoninas seriadas. A los 10 días, coincidiendo con el empeoramiento respiratorio y la fiebre se rotó a piperacilina-tazobactam, vancomicina y amikacina, suspendiéndose la vancomicina por sospecha de infección fúngica. Se mantuvo su profilaxis habitual con aciclovir, anidulofungina y trimetoprim-sulfametoxazol.

Desde el 2º día de ingreso presentó aumento de cifras de urea y creatinina (máximo 52 mg/dl y 0,29 mg/dl, respectivamente), por lo que además de la restricción de líquidos y sodio y empleo de furosemida, se suspendieron temporalmente los fármacos nefrotóxicos. La función renal mejoró progresivamente aunque al alta mantuvo cifras de urea y creatinina elevadas.

Recibió perfusión de furosemida durante 23 días (máxima 0,2 mg/kg/h) y en bolos 11 días; trasfusiones de plaquetas prácticamente diarias, junto con PFC durante el hemo-peritoneo; concentrado de hemáties de manera puntual; factor estimulante de colonias de granulocitos durante 8 días por cifra mínima de 790/mcl.

El día 38º post-trasplante, inició clínica compatible con Enfermedad Injerto contra huésped. Se dejó a dieta absoluta, se inició tratamiento con corticoides, codeína, dexclorfeniramina, fluocortina tópica y se aumentó la dosis de inmunosupresores.

Fue dado de alta a la planta de hospitalización a los 35 días del ingreso.

DISCUSIÓN

El pronóstico de los niños oncológicos ha mejorado en las últimas décadas. La mortalidad de niños con LMA ha descendido de un 80% en los años 70 a un 40-60% actualmente, debido a la intensificación de los regímenes de quimioterapia y a la mejoría de los cuidados intensivos pediátricos⁽¹⁾.

También ha descendido la mortalidad en los receptores de TCPH por una mejora en la selección del donante, un menor número de recaídas antes del trasplante y una mejoría en la prevención y tratamiento de la lesión pulmonar⁽⁶⁾.

Existen escalas para cuantificar objetivamente la gravedad de los niños ingresados en UCIP y estimar su mortalidad. Escalas como el PIM III reflejan una mayor mortalidad para la misma fisiopatología en pacientes oncológicos que en la población general. Los términos "leucemia, linfoma fuera de la primera inducción o receptor de trasplante de médula ósea" son de muy alto riesgo. Sin embargo, cada vez existe más literatura sobre la mejoría de la mortalidad de pacientes oncológicos en UCIP, con resultados que nos desafían para perfeccionar y reflexionar sobre nuestra práctica.

Se ha comparado la probabilidad predicha de muerte para un niño con sepsis y fallo multiorgánico o con SDRA, con y sin la categoría de riesgo de "leucemia/linfoma fuera de la primera inducción" a lo largo de las 4 versiones publicadas de las escalas PIM desde 1997. El pronóstico de los casos oncológicos ha mejorado más rápido que en los niños sanos. Resultados similares se han visto en adultos oncológicos con SDRA, con un descenso de la mortalidad del 89% (1990-1995) al 52% (2007-2011). No está claro si las mejorías generales han sido desproporcionadamente efectivas en los casos hematológicos⁽⁷⁾.

El aumento de la supervivencia produce un aumento de los recursos utilizados. Entre un 15 y 28% de niños con LMA en tratamiento quimioterápico en fase de inducción precisa cuidados intensivos⁽²⁾, un tercio para quimioterapia de rutina y dos tercios por complicaciones de la terapia⁽⁸⁾.

Entre las complicaciones más frecuentes están las pulmonares, presentes en un 60% de los receptores de TCPH⁽⁹⁾. Su frecuencia depende del tipo de trasplante⁽¹⁰⁾. Más de la mitad desarrollará SDRA⁽⁹⁾, con una mortalidad mayor en inmunodeprimidos⁽¹¹⁾.

Se ha visto que la mortalidad en pacientes con TCPH aumenta si han precisado soporte respiratorio, pero la supervivencia también ha aumentado en estos pacientes. A los 6 meses la supervivencia es del 26% y a largo plazo del 22% y en un estudio realizado entre 1983 y 1996 era del 7%⁽⁴⁾.

Los avances en ventilación mecánica, como el uso de la VNI, permite un mejor manejo, evitando en ocasiones la intubación.

Antonelli et al. demostraron que la VNI mejora el pronóstico de manera significativa en pacientes con trasplantes de órgano sólido con SDRA⁽³⁾.

En niños se han publicado estudios para establecer mejor qué pacientes son susceptibles de beneficiarse de VNI y para

establecer criterios predictivos de éxito o de fracaso de la misma^(12,13).

Nuestro paciente presentaba un fracaso respiratorio hipoxémico, conectado inicialmente a VNI, precisando VMI por empeoramiento con evolución a SDRA.

El TCPH es la principal causa de SOS, es la complicación precoz con mayor morbilidad y mortalidad a corto plazo de este procedimiento⁽⁴⁾. Su incidencia es del 5% (9% en alogénico y 3% en autólogo). Suele producirse en las primeras semanas tras el trasplante⁽¹⁴⁾. El 75-85% se resuelven a los 15-25 días de su inicio, aunque el 15-25% de los pacientes pueden fallecer como consecuencia de la venooclusión o de complicaciones relacionadas.

Nuestro paciente comenzó con clínica de SOS el día +13, mejorando a los 20 días del inicio de la clínica, como lo descrito en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maude SL, Fitzgerald JC, Fisher BT, et al. Outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients receiving intensive care in the United States. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15: 112-20.
2. Van Vliet M, Verburg IWM, van den Boogaard M, et al. Trends in admission prevalence, illness severity and survival of haematological patients treated in Dutch intensive care units. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 1275-84.
3. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation. *JAMA*. 2000; 283: 235-41.
4. Aspesberro F, Guthrie KA, Woolfrey AE, Brogan TV, Roberts JS. Outcome of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients requiring mechanical ventilation. *J Intensive Care Med* 2014; 29: 31-7.
5. Carreras E. Prevención y tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34: 635-40.
6. García Salido A, Nieto Moro M, Casado Flores J. Dificultad respiratoria en el niño sometido a trasplante de médula ósea. *Med Intensiva*. 2011; 35: 569-77.
7. Peters MJ, Agbeko RS. Optimism and no longer foolishness? *Haematology/oncology and the PICU. Intensive Care Med*. 2014; 40: 1589-91.
8. Rosenman MB, Vik T, Hui SL, Breitfeld PP. Hospital resource utilization in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27: 295-300.
9. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 1106-14.
10. AlonsoRiofrío R, Villa Asensi JR, Segueiros González A, Díaz Pérez MA, González Vicent M, Madero López L. El pulmón en el paciente sometido a trasplante de médula ósea. *An Pediatr*. 2004; 61: 124-30.
11. Medina Villanueva A, Modesto i Alapont V, Reyes Domínguez SB, López Fernández Y. Ventilación mecánica en el síndrome de dificultad respiratoria aguda/lesión pulmonar aguda. Posición prono, maniobras de reclutamiento. En: Medina Villanueva A, Pilar Orive J, eds. *Manual de ventilación mecánica pediátrica y neonatal*. Madrid: Ergon; 2014. p. 333-46.
12. Mayordomo-Colunga J, Pons M, López Y, José Solana M, Rey C, Martínez-Cambor P, et al. E. Predicting non-invasive ventilation failure in children from the SpO₂/FiO₂ (SF) ratio. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 1095-103.
13. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, José JJ, Concha A, Los Arcos M, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 527-36.
14. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant P, Tomás JF, Hägglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood and marrow transplantation: a prospective cohort study of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1998; 92: 3599-604.