



I. Curso de ENFERMERÍA EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

**I Curso de
ENFERMERÍA EN EL TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)**

Organizadores:

Dr. Julián Marín González

Jefe de Servicio de Hematología Clínica

Sra. Maite Mosquera González

Enfermera Supervisora del Servicio de Hematología Clínica

Ponentes:

Dra. Aitziber Alkorta Eizagirre

FEA Hematología y Hemoterapia

Dr. Jose Javier Ferreiro Martínez

FEA Hematología y Hemoterapia

Sra. Marlene González Vivas

ATS/DUE Hematología Clínica

Dra. Maria Jesús Vidal Manceñido

FEA Hematología y Hemoterapia

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Donostia.

Depósito Legal: SS - 1525 - 2011

Edita: Hospital Universitario Donostia

I Curso de
ENFERMERÍA EN EL TRANSPLANTE
DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

PRÓLOGO

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es uno de los métodos terapéuticos que más ha contribuido a la curación de los pacientes con diversas enfermedades onco-hematológicas. Es un procedimiento complejo y arriesgado para el paciente, que pasa por periodos de intensa pancitopenia y marcada inmunosupresión. Durante dichos periodos debe de ingresar en unidades de aislamiento en los que la prevención y tratamiento de las complicaciones tienen una influencia decisiva en el pronóstico.

La formación de equipos sanitarios es donde la enfermería tiene un papel fundamental: tanto en el momento del trasplante como durante su seguimiento, es fundamental para la mejora continua de los resultados.

Es en esta línea en la que María Jesús Vidal, Marlene González, Jose Javier Ferreiro y Aitziber Alkorta han hecho un esfuerzo para estudiar e impartir un curso en el que recogen aquellos aspectos del trasplante que debe dominar la enfermería especializada en este tema. Estamos convencidos que estos conocimientos van a mejorar la competencia y la seguridad de las enfermeras implicadas en este difícil trabajo.

Fdo. Dr. Julián Marín González

Jefe de Servicio de Hematología Clínica

ÍNDICE

Prólogo	3
Presentación	5
Capítulo 1: Transplante de progenitores hematopoyéticos: tipos, indicaciones y toxicidad. <i>Dra. M^a Jesús Vidal Manceño</i>	11
Capítulo 2: Manipulación de células madre (PH) en el trasplante: - Movilización, aféresis, congelación e infusión. - Procedimiento de extracción de médula ósea. <i>Dra. Aitziber Alkorta Eizagirre</i>	17
Capítulo 3: Tratamiento de acondicionamiento. <i>Dr. José Javier Ferreiro Martínez</i>	31
Capítulo 4: Prevención de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) <i>Dr. José Javier Ferreiro Martínez</i>	37
Capítulo 5: Tratamiento de soporte para un TPH <i>Dr. José Javier Ferreiro Martínez</i>	43
Capítulo 6: Implante, Quimerismo y enfermedad mínima residual <i>Dr. José Javier Ferreiro Martínez</i>	47
Capítulo 7: Cuidados generales del paciente - Control de la Temperatura corporal - Cuidados de la piel - Cuidados de la mucosa oral - Nauseas-vómitos - Diarrea - Nutrición <i>Dra. M^a Jesús Vidal Manceño</i>	51
Capítulo 8 Catéter periférico y catéter venoso central (CVC): uso y mantenimiento <i>ATS/DUE Marlene González Vivas</i>	59

Capítulo 9:

Principales complicaciones precoces:

- Alteraciones de la boca: mucositis, xerostomía, hemorragia, infección
- Infecciones sistémicas
- Enfermedad venooclusiva hepática
- Cistitis hemorrágica
- Otras

Dra. M^a Jesús Vidal Manceño..... 85

Capítulo 10:

Enfermedad injerto contra huesped: tipos y sintomatología. Consecuencias.

Dra. M^a Jesús Vidal Manceño..... 95

Capítulo 11:

Seguimiento al alta: recomendaciones, complicaciones tardías y controles a largo plazo.

Dra. M^a Jesús Vidal Manceño..... 99

ANEXOS

Dra. M^a Jesús Vidal Manceño..... 107

Anexo 1:

Escalas para determinar la calidad de vida (ECOG y Karnofsky)108

Anexo 2:

Escala de evaluación de síntomas (EVA).....109

Anexo 3:

Causas de fiebre en el TPH.....110

Anexo 4:

Método Bass de cepillado dental.....111

Anexo 5-1:

Nauseas y vómitos: grados de severidad; tiempo de inicio y duración según citostáticos.....112

Anexo 5-2:

Citostáticos: potencial emetógeno.....113

Anexo 6-1:

Complicaciones orales durante el TPH.....115

Anexo 6-2:

Grados de severidad de la mucositis116

Anexo 7:	
Enfermedad Venoclusiva hepática (EVOH): criterios diagnósticos y factores de riesgo	117
Anexo 8-1:	
Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa): estadíos, grados e índice de severidad	119
Anexo 8-2:	
Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc): Sígnos-sintomas y grados de severidad	120
Anexo 8-3:	
Medición de la extensión de la afectación cutánea de la EICH aguda y crónica	122
Anexo 9:	
Recomendaciones nutricionales para pacientes inmunosuprimidos	123
Anexo 10:	
Actividades permitidas post-TPH	125
Anexo 11:	
Infecciones asociadas con animales	125
Anexo 12:	
Complicaciones tardías	126
Anexo 13:	
Controles analíticos: fase hospitalaria y extrahospitalaria precoz	128
Anexo 14:	
Controles en la fase extrahospitalaria tardía	129
Anexo 15:	
Calendario vacunal	130

CAPÍTULO 1

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Dra. María Jesús Vidal Manceño
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Concepto
 2. Tipos
 3. Indicaciones
 4. Complicaciones
 5. Bibliografía
-

HEMATOPOYESIS: proceso de fabricación de la sangre, que en el adulto se produce en la médula ósea. Los progenitores hematopoyéticos (PH) son las células madre (células stem), responsables de la hematopoyesis.

EL OBJETIVO FINAL DEL TRASPLANTE en los pacientes hematológicos es la sustitución de una hematopoyesis anómala y/o erradicación de una neoplasia.

PARTES DEL TRASPLANTE:

Acondicionamiento: Quimio y/o radioterapia

Infusión de los progenitores (día 0)

Aplasia: destrucción de la médula ósea normal residual por la QT/RT paciente. Prendimiento: tras un periodo variable los PH producen una recuperación hematológica e inmune.

Prendimiento: tras un periodo variable los PH producen una recuperación hematológica e inmune.

TIPOS DE TRASPLANTE SEGÚN LA FUENTE DE PROGENITORES

- **MÉDULA OSEA:** Los progenitores hematopoyéticos -*células madre- células stem*, se extraen directamente de la médula ósea, mediante múltiples punciones en las crestas ilíacas postero-superiores. (TMO).
- **SANGRE PERIFÉRICA:** Las células stem se extraen mediante cito-aféresis, a través de un catéter venoso. En condiciones habituales existe una mínima cantidad de células madre circulantes (*CD34*), pero tras una estimulación adecuada ó *movilización* (quimioterapia, G-CSF a dosis altas), se produce un pico transitorio de circulación de estos progenitores. La ventaja de esta fuente, es que son células más comprometidas ó maduras (-aunque capaces de reconstituir una hematopoyesis multilineal-), con lo que el periodo de aplasia (neutropenia, trombopenia) se acorta. (*SCT, trasplante de CPSP, TPH-SP*).
- **CORDON UMBILICAL:** De las venas umbilicales y placenta se pueden extraer células madre, que son bastante inmaduras. El principal inconveniente es que el número de progenitores es limitado o escaso. La ventaja es que permiten un grado de incompatibilidad antigénica mayor que con los otros tipos de fuentes, debido a que los linfocitos que contiene tienen poca capacidad de desarrollar respuesta inmune y actividad espontánea.

TIPOS DE TRASPLANTE SEGÚN LA PROCEDENCIA DE PROGENITORES

- **AUTOLOGO:** Los progenitores hematopoyéticos que reconstituirán la MO tras el tto de acondicionamiento, proceden del propio paciente previa extracción y criocongelación (punciones múltiples de MO en crestas ilíacas y/o aféresis de células stem periféricas): *ATMO, ATPH-SP, Auto CPSP, ASCT*.

Este tipo de trasplante se basa exclusivamente en la erradicación tumoral mediante dosis altas de QT/RT.

- **ALOGÉNICO:** Los PH que se administran al paciente (receptor ó huésped) tras la intensificación proceden de otra persona sana (donante).

❖ Tipos de TPH alogénico según el tipo de donante:

- Donante **familiar** HLA compatible
- Gemelos univitelinos u homocigotos (**singénico**), idénticos desde el punto de vista genético e inmunológico.
- Donante no familiar HLA compatible (**no relacionado, no emparentado**)

❖ Tipos de TPH alogénico según la intensidad del acondicionamiento:

- **Convencional o mieloablativo** (las dosis de QT/RT producen una aplasia medular-mieloablación severa/ total e irreversible)
- **No mieloablativo- Trasplante de intensidad reducida (TIR):**
 - **Mini alo:** mieloablación leve, con aplasia leve o moderada.
 - **Micro alo:** no producen ningún tipo de aplasia.

En la mayoría de los trasplantes alogénicos, además de la erradicación tumoral por el tto de acondicionamiento, se produce un efecto inmunológico frente al tumor (EICT-L, GVT-L) capaz de controlar la enfermedad residual y que se suele producir al mismo tiempo que se produce una reacción inmunológica frente al huesped (EICH, GVHD).

Este efecto inmunológico frente al tumor se ha documentado de varias maneras: por el aumento de la tasa de curaciones en pacientes que sufren EICH y por el control de la enfermedad tras la recaída post trasplante con la infusión de linfocitos del donante (**ILD**). En el caso de los trasplantes singénicos, la identidad genética hace que no se produzcan estas respuestas inmunológicas y que el porcentaje de recaídas sea mayor.

HISTOCOMPATIBILIDAD. PROBABILIDAD DE TENER UN DONANTE

Los antígenos mayores de histocompatibilidad HLA son una serie de moléculas de superficie celular, críticas para la función inmune. Están codificados por una serie de genes cercanos entre sí y localizados en el cromosoma 6 y se agrupan en 3 regiones diferentes: HLA de clase I, II y III. Los de clase I (A,B y C) y II (DR, DQ, DP principalmente) son esenciales para controlar el reconocimiento de la histocompatibilidad en el TPH.

La disparidad de estos antígenos (*mismatch*) entre donante y receptor se relaciona con el grado y la severidad de la EICH así como con el rechazo del injerto.

El sistema HLA se hereda con carácter mendeliano, es decir se recibe 1 haplotipo de cada progenitor, por lo que la probabilidad de tener un hermano compatible idéntico es del 25% y la probabilidad de que dos personas no emparentadas compartan el mismo HLA es de 1/50.000-100.000.

Hoy en día hay más de 9 millones de donantes en registros internacionales y 160.000 unidades de CU criocongeladas, con lo que la posibilidad de disponer de un donante con el mínimo de compatibilidad aceptado (identidad de los loci A, B a nivel antigénico y DRB1 a nivel alélico), es del 80% y con identidad alélica A, B, C y DRB1 del 30-40%, por lo que en la última década el número de trasplantes no emparentados ha supuesto 1/3 de todos los TPH a nivel mundial.

INDICACIONES DEL TPH

<i>Transplante Autólogo</i>	<i>Transplante Alogénico</i>
<ul style="list-style-type: none">• Mieloma Múltiple• Enfermedad de Hodgkin• Linfoma no Hodgkin• Leucemia Aguda• Leucemia Crónica• Enfermedades autoinmunes	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedades adquiridas.<ul style="list-style-type: none">- Aplasia medular severa.- Leucemias agudas.- Leucemia mieloide crónica- Mielofibrosis- Síndromes mielodisplásicos• Enfermedades hereditarias.• Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin)• Mieloma

COMPLICACIONES Y TOXICIDAD DEL TRASPLANTE

- Complicaciones precoces por toxicidad directa extrahematológica del acondicionamiento: nauseas-vómitos, mucositis digestiva, cistitis hemorrágica, cardiotoxicidad, neumonitis intersticial, obstrucción sinusoidal hepática (**VOD, EVOH**) o pulmonar.
- Complicaciones infecciosas.
- Falta de prendimiento (auto y alo) y rechazo del injerto por parte del huesped o receptor (alo).
- Alotransplante: Enfermedad injerto contra huesped (EICH) aguda y crónica: en sus formas limitadas es facilmente controlable con tto inmunosupresor y beneficioso porque hace suponer que tambien se producirá Efecto Injerto contra Tumor. En las formas moderadas-severas producen un gran incremento de morbi-mortalidad.
- Complicaciones tardías: hipotiroidismo, esterilidad, trastorno del crecimiento, cataratas, disfunción gonadal, cardiopatía, segundas neoplasias.

Todas estas complicaciones comportan una **mortalidad tóxica o mortalidad relacionada con el trasplante-procedimiento (MRP,MRT)**, que en el caso de los autotrasplantes suele situarse entre un 2-5% y en el caso de los trasplantes alogénicos convencionales está entre un 20-40%.

BIBLIOGRAFÍA

“Manual de Transplante Hematopoyético”

E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010.

“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica”

C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009.

“Hematopoietic Stem Cell Transplantation”

The EBMT Handbook, 5ª Edición, 2008.

“Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation”

AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

“The BMT data Book”

K Atkinson. Cambridge Edition, 2006.

“Concise Manual of Hematology and Oncology”

DP Berger, M Engelhardt, H HensB, R Meterslmann. Ediciones Springer, 2008.

“Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections”.

IDSA (Infectious Diseases Society of America) guidelines. www.idsociety.org

NP O’Grady. Clinical Infectious Diseases, 2011. Vol 52, Mayo.

“Management of occlusion and thromboses associated with long-term indwelling central venous catheters”. JL Baskin. The Lancet, 2009. Vol 374: 159.

“Recomendaciones en el manejo de la mucositis e infecciones orales en pacientes oncológicos y cuidados de la boca en el transplante de progenitores hematopoyéticos.” National Cancer Institute, www.cancer.org

“Alteraciones de la boca en el paciente oncológico” Documento hospitalario, 2010.

Mª Jesús Vidal ^a, Maite Mosquera ^a, Belén Irastorza ^b, S^o Hematología ^a, S^o Farmacia ^b
Hospital Donostia.

Guía de Cuidados Paliativos de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

Página web del Grupo Español de Transplante Hematopoyético: www.geth.es

CAPÍTULO 2

MANIPULACIÓN DE CÉLULAS MADRE EN EL TRANSPLANTE

Dra. Aitziber Alkorta Eizagirre
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Movilización
 2. Aféresis
 3. Manipulación del producto
 4. Congelación
 5. Descongelación y aféresis
 6. Extracción de médula ósea
 7. Bibliografía
-

MANIPULACIÓN DE CÉLULAS MADRE EN EL TRASPLANTE

1.- MOVILIZACIÓN:

Como se ha comentado previamente, en condiciones normales existe un escaso número de Precursores hematopoyéticos (se consideran los que expresan el antígeno CD34) circulantes en sangre periférica. El objetivo de la movilización es lograr liberar los PH desde el compartimiento medular hacia la sangre periférica, produciendo un aumento transitorio en el número de estos PH.

Dicho proceso se puede lograr a través de la administración de diferentes sustancias:

- 1 Citocinas o Factores de Crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF, G-CSF pegado...)
- 2 Citocinas en combinación con quimioterapia: aprovechando la fase de recuperación neutrofílica.
- 3 Citocinas, QT +/- Plerixafor

Contraindicaciones de la movilización: (realizar una valoración particular en cada caso).

* Contraindicaciones generales:

. Con quimioterapia:

- Alteración severa de la función miocárdica
- Otras contraindicaciones de la quimioterapia

. Con citocinas:

- Embarazo
- Intolerancia o reacciones anafilácticas
- Enfermedades autoinmunes

* Contraindicaciones en donante sano:

- . Antecedentes de alteraciones de tipo inflamatorio
- . Historia de TVP o predisposición a padecerla, o enfermedad vascular arteriosclerótica
- . Antecedentes de enfermedades autoinmunes
- . Historia de enfermedades malignas tratadas con QT/RT

Efectos adversos de la movilización:

. De la quimioterapia:

- toxicidad aguda al tratamiento (náuseas, vómitos, diarrea...)
- complicaciones infecciosas o hemorrágicas (durante el periodo de aplasia)
- específicas de cada fármaco empleado: cistitis hemorrágica, hipotensión...

.Del uso de G-CSF:

- síntomas generales: dolores osteomusculares, cefalea, ansiedad, dolor torácico inespecífico...
- alteraciones analíticas: elevación de la FA, LDH, hiperuricemia...
- citopenias: disminución de las plaquetas durante la movilización
- leucocitosis
- rotura esplénica (1/5.000 – 1/10.000 casos)
- seguridad a largo plazo: sí a corto plazo, no datos para concluir la seguridad a largo plazo

MOVILIZACIÓN DEL PACIENTE PARA USO AUTÓLOGO:

- Factores que influyen en la movilización:

- Tratamiento mielodepresor previo:
 - RT previa
 - tipo de QT previa: melfalan, carmustina...
 - nº de líneas y ciclos de tratamientos previos

El paciente debe estar recuperado del tratamiento QT previo. En general, se suele dejar un período de un mes sin ningún tipo de tratamiento QT antes de la movilización, aunque depende del tipo de QT que ha recibido.

- Fracaso de movilización previa con cualquier régimen
- Afectación médula ósea
- Recuento de plaquetas y leucocitos bajos, en el momento de la movilización
- Otros: edad, infección por VIH...

- Movilización con G-CSF exclusivamente:

Es la que se utiliza habitualmente, por su facilidad de administración, por ser un procedimiento ambulatorio y por no presentar efectos secundarios importantes. Además, se puede programar el día de inicio de la aféresis.

Se administra G-CSF a dosis variables dependiendo de cada centro, (5-16 $\mu\text{gr/Kg/12h}$) vía subct, desde 4 días antes del inicio de la aféresis, administrando una de las dosis 2 horas antes de la aféresis, por su mecanismo de acción, ya que se alcanza un pico máximo de CD34 a las 2-4 horas de la administración. Habitualmente se administran hacia las 7 h y 19 horas.

Normalmente la primera aféresis se realiza tras la octava dosis de G-CSF.

Aunque no se han comunicado reacciones adversas atribuibles a la leucocitosis en estos pacientes, se deberán efectuar controles de hemograma, y en caso de que la cifra de leucocitos llegue a $80.000/\text{mm}^3$ se valorará reducir la cifra de G-CSF o suspender la dosis siguiente.

Las aféresis se realizan hasta conseguir un mínimo de 2-2.5 x10⁶/Kg CD34 para cada TPH y una dosis óptima de 5 x10⁶/Kg de CD34.

Día	1 (Vi)	2 (Sa)	3 (Do)	4 (Lu)	5 (Ma)	6 (Mi)	7 (Ju)	8 (Vi)
G-CSF Dosis a las 7 horas		+	+	+	+	+	+	+
G-CSF Dosis a las 19 h	+	+	+	+	+	+	+	
Aféresis					*	*	*	(*)
Catéter				*				
CD 34 en sp				*				

- Movilización con Ciclofosfamida y G-CSF:

La ciclofosfamida tiene un efecto antitumoral importante, por ello se ha utilizado en pacientes con linfoma, mieloma o cáncer de mama, en situación de remisión parcial y/o fracaso de la movilización con G-CSF.

Las dosis de Ciclofosfamida empleadas oscilan entre 1.5 - 7 g/m². En nuestro centro utilizamos dosis de 2.5 g/m².

El paciente ingresa en el Servicio de Hematología un sábado para iniciar la hiperhidratación y la Ciclofosfamida se administra al día siguiente, domingo en infusión de 2 horas. Para evitar la cistitis hemorrágica que puede producir, se administra conjuntamente, MESNA en infusión durante la administración de la Ciclofosfamida.

A las 24 horas de finalizar la QT, se administra la 1ª dosis de G-CSF a un dosis de 5-10 µgr/Kg/día subct, a las 20 horas y así diariamente hasta finalizar las aféresis. Por ello, para saber cuando se recupera el paciente de la neutropenia, es imprescindible realizar controles analíticos cada 48-72 horas. El momento de iniciar la 1ª aféresis, es a las 24 horas después de que el paciente presente una cifra de granulocitos igual o superior de 1000/mm³ o una cifra de CD34 en sp > 10/ µL (si es para un TPH) o >20/µL (si es para 2 TPH).

Día	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ciclofosfamida (2,5 g/m ²)	+												
G-CSF a las 20 h		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	
Aféresis si se cumple: Más de 24 h con granulocitos > 1000(por ejemplo: día 10)											*	*	(*)

- Movilización con QT de rutina y G-CSF:

La movilización se realiza con el esquema de QT que esté recibiendo el paciente (MINE, ESHAP, DHAP... +/- Rituximab) y con G-CSF subct desde el día +1, y realizando la aféresis a la salida de la aplasia de estos ciclos. El momento de iniciar la 1ª aféresis, es a las 24 horas después de que el paciente presente una cifra igual o superior de $1000/\text{mm}^3$ o una cifra de CD34 en sp $> 10/\mu\text{L}$ si es para un TPH o $>20/\mu\text{L}$ si es para 2 TPH.

- Movilización con Plerixafor:

Es un antagonista de CXCR4, por lo que produce una inhibición reversible de la unión de SDF-1 a su receptor, provocando una liberación de PH desde el compartimento medular a la sp.

Diversos estudios han demostrado un aumento significativo de la capacidad movilizadora de este fármaco en combinación con G-CSF, por lo que ha sido aprobado recientemente, para pacientes con LHN y MM con capacidad escasa de movilización de PHSP.

Se administra el día +4 mediante inyección subct, 6-11 horas antes de iniciar la aféresis y siempre después de pretratamiento con G-CSF.

Día	1 (Vi)	2 (Sa)	3 (Do)	4 (Lu)	5 (Ma)	6 (Mi)	7 (Ju)	8 (Vi)
G-CSF Dosis a las 7 horas		+	+	+	+	+	+	+
G-CSF Dosis a las 19 h	+	+	+	+	+	+	+	
Aféresis					*	*	*	(*)
Catéter				*				
CD 34 en sp				*				
Plerixafor				*	*	*	*	

MOVILIZACIÓN DEL DONANTE PARA TRANSPLANTE ALOGÉNICO:

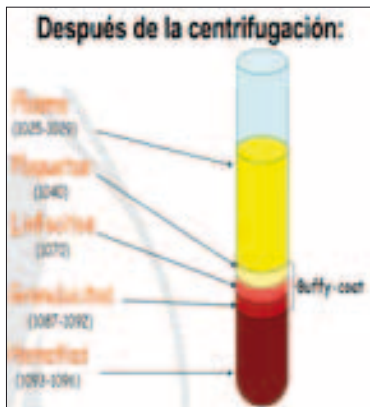
La movilización de un donante sano se realiza exclusivamente con G-CSF. Se administra G-CSF a dosis de $6 \mu\text{gr}/\text{Kg}/12$ horas subct. Iniciando la movilización un viernes a las 19 horas y administrando una de las dosis 2 horas previas al inicio de la aféresis, un lunes.

Un par de semanas previas a la movilización, el donante sano, es valorado por la sección de aféresis, donde se le realiza una exploración física y una serie de exploraciones complementarias (analítica y serologías, Rx tórax y ECG), para considerarlo apto o no para la donación. En caso de donación no relacionada o no familiar, se les realiza un seguro médico por parte del REDMO (por si hay algún problema durante la donación) y se les ofrece una atención más especial y con más facilidades, ya que se trata de un acto totalmente altruista y voluntario.

Día	1 (Vi)	2 (Sa)	3 (Do)	4 (Lu)	5 (Ma)	6 (Mi)
G-CSF Dosis a las 7 horas		+	+	+	+	+
G-CSF Dosis a las 19 h	+	+	+	+	+	+
Aféresis					*	(*)
CD 34 en sp					*	

2.- AFÉRESIS:

La aféresis es la extracción de un determinado componente celular de la sangre, devolviendo los restantes componentes. La separación celular, está basada en las distintas densidades de los componentes.



El empleo de PHSP se ha generalizado en los últimos años, habiendo sustituido en la mayoría de las indicaciones a los progenitores obtenidos por aspiración medular, siendo hoy en día la primera opción, en casi todos los diagnósticos.

Ventajas del uso de PHSP:

- . Mayor rapidez en la recuperación hematopoyética tras el TPH.
- . No requiere anestesia general
- . Obtención de mayor número de PH
- . Efectos adversos menos frecuentes, menos intensos y menor duración.
- . Menor contaminación tumoral

La aféresis se realiza con el separador celular de flujo continuo (tenemos dos separadores celulares de la casa Terumo, modelo Cobe Spectra Optia). El funcionamiento del separador celular es el siguiente: la sangre total del paciente por la vía de entrada, se introduce en el sistema, se mezcla con el anticoagulante (ACD-A +/- Hep Na) y se infunde por las diferentes vías del proceso y mediante centrifugación, debido a las diferencias de densidad de los elementos formes de la sangre, se separa la capa leucoplaquetar de los hematíes y del plasma rico en plaquetas. Con este tipo de máquinas, la capa leucoplaquetar es almacenada en una especie de cámara de uno 16 ml y una vez llena de leucocitos, por un fenómeno llamado elutriación, se envía este material a la bolsa de recolección y así sucesivamente, hasta conseguir el volumen de CPSP solicitadas (ej: unas 8-10 cámaras).

Tras finalizar el proceso de aféresis, en la sección de criocongelación se obtienen muestras del producto de la aféresis para la realización del conteo celular con el autoanalizador (LUD), morfología óptica y la determinación de CD34 por Inmunofenotipo. En caso de un donante sano, para trasplante alogénico, se determinarán así mismo, el porcentaje de CD3, CD4, CD8 y CD16.

Complicaciones del proceso de aféresis:

Generalmente sólo ocasionan molestias leves en los donantes/pacientes. No obstante si es necesario el colocar un CVC, existe un riesgo pequeño pero real (1%) de presentar alguna complicación.

- Ocasionadas por la colocación de catéteres: Hemorragia, trombosis, neumotórax...
- Comunes a todos los procesos de aféresis:
 - *Reacciones vagas:* en relación a la depleción de volumen, dependiendo del vol. extracorpóreo que tengamos en cada momento...
 - *Intoxicación por citrato:* en relación al ACD-A empleado. No suele producir una anticoagulación sistémica, pero sí produce hipocalcemia por disminución del calcio iónico, presentando parestesias, temblores musculares, ansiedad, irritabilidad, arritmias e incluso tetania.
 - *Hemolisis:* se debe determinar la causa, normalmente por incorrecta colocación del equipo.
 - *Anticoagulación* por el uso de ACD-A + Heparina Na.
 - *Rotura del equipo...*

Papel de los profesionales de enfermería en el proceso de obtención:

El cuidado de enfermería es complejo y el impacto sobre el paciente y la familia resulta significativo.

El primer contacto entre el donante/paciente y la enfermera, se produce una o dos semanas previas a la recolección, ya que se le cita en consulta, para realizar un estudio preoperatorio y para valoración del acceso venoso. Ese mismo día el donante/paciente, es valorado por el médico de la sección de aféresis donde se le informa de forma verbal y escrita del procedimiento a seguir, se le realiza el interrogatorio de donación, en caso de donación alogénica. La información tiene como objetivo, dar una información clara, sencilla y desdramatizada del proceso, disminuyendo así, la ansiedad natural que se produce ante una situación desconocida y de tanta carga emotiva que supone en caso de donación alogénica.

Siempre que sea posible, se utilizará un acceso venoso a través de venas periféricas, en general en los pliegues del codo (venas basílica o cefálica). Como se necesitan una vía de extracción y otra de retorno, se realiza una doble punción, cada una en un brazo.

Normalmente utilizamos vías de 16 G y de unos 15 cms de longitud, que nos permitan un flujo continuo y a unas velocidades adecuadas (60ml/min que se puede modificar en cada momento de la aféresis, dependiendo de cómo vaya la misma). Por ello, en principio, por no cumplir estas características, no se recomienda el uso PICC para este procedimiento.

El catéter central se coloca sólo si es estrictamente necesario, ya que hasta un 1% de los pacientes que portan un CVC experimentan complicaciones. El CVC se suele colocar en vena yugular, subclavia o femoral, el día previo a la realización de la aféresis (en nuestro centro, se colocan un lunes y se inicia la aféresis los martes) y se colocan por parte del Sº de Cirugía General, en quirófano y con anestesia local y sedación. Suelen ser catéteres de 11 F y unos 20 cms. de longitud.

El CVC se retira una vez finalizada la aféresis por el médico responsable de la sección.

La enfermería durante el Proceso de aféresis:

- El día de la aféresis, preparar un entorno físico tranquilo, que facilite la interacción y mantenga la privacidad.
- Mantener una temperatura adecuada para mayor confort del donante/paciente.
- Informarle de que debe avisarnos ante cualquier molestia y realizar preguntas frecuentes para detectar cualquier posible efecto adverso.
- Revisar la Hª y la analítica previa. Preparar el registro del proceso y los tubos/volantes para los siguientes controles analíticos.
- Preparar los fluidos necesarios para el proceso (SF y ACD).
- Comprobar el stock de la medicación necesaria de rutina (Calcio vo/ev, analgésicos...) y la medicación necesaria en caso de urgencia.
- Encender la máquina, introducir los datos solicitados y colocar el equipo de leucoaféresis. Colocar los fluidos necesarios (SF y ACD); realizar el cebado de la máquina.
- Conexión del donante/paciente a la máquina (toda manipulación de un CVC debe ser realizada por una enfermera experta preparando un campo estéril).
- Durante el proceso, se registraran las constantes vitales, valores del proceso y las incidencias durante la misma.
- Al finalizar el proceso se registraran los datos finales del proceso, se realizará la cura del CVC y se procederá a la desinstalación del equipo.

3.- MANIPULACIÓN DEL PRODUCTO OBTENIDO:

Una vez finalizado el proceso de aféresis, el producto obtenido, es manipulado por parte de los profesionales responsables de la sección; por una parte, tomar muestras del producto obtenido para realizar un conteo analítico, realizar una extensión para recuento manual, determinación de las CD34 finales y de las poblaciones linfocitarias (en caso de donación alogénica); y por otra parte, en caso de precisar reducir el hematocrito en caso de incompatibilidad de grupo... y/o reducir el volumen plasmático, para concentrar el producto previo a su criopreservación.

Con las máquinas que poseemos en la actualidad, se obtiene un volumen final adecuado, pero muchas veces mayor del que queremos para la criopreservación. Por ello, para reducir el volumen, sin perder las CPSP obtenidas se realiza una centrifugación del producto, consiguiendo así una separación de los componentes del producto (hematíes, placa leucocitaria y plasma) y así poder desechar el plasma sobrante. Con este proeceso, conseguimos mantener el mismo número de CMN obtenidas pero en menor volumen (menos bolsas para congelar, almacenar e infundir).

La centrifugación y desecho del plasma sobrante, es una técnica sencilla, pero que tiene sus riesgos, ya que estamos manipulando el producto final obtenido, es decir las CPSP conseguidas y en caso de algún efecto adverso, (como la rotura de la bolsa, contaminación del producto...) las consecuencias serían relevantes.

4.- CONGELACIÓN:

Normalmente, tras finalizar la aféresis, si hay que centrifugar o no... no suele haber suficiente tiempo para continuar con el procedimiento de la congelación, por lo que se realiza al día siguiente de la obtención. Durante esas horas, el producto obtenido es imprescindible, que se conserve a 4°C, reduciendo así el riesgo de contaminación y generación de endotoxinas.

La criopreservación es un proceso en el cual las células son congeladas a temperatura muy bajas para disminuir sus funciones vitales y poderlas mantener en condiciones de vida suspendida por tiempo indefinido. El producto obtenido se mezcla con plasma fresco y DMSO al 10% y se conserva en tanques de nitrógeno líquido a -196°C.

El DMSO es un crioprotector, que es tóxico a >4°C por lo que la mezcla de las soluciones celulares y el crioprotector debe hacerse a bajas temperaturas.

El producto celular obtenido, mezclado con el plasma fresco y el DMSO, se almacenan en bolsas de material criogénico, se extrae el aire de la bolsa, se sella y se coloca en unas placas metálicas para conseguir un grosor homogéneo y así, disminuir el riesgo de que entre nitrógeno o que se rompa la bolsa. La bolsa final, debe estar bien identificada, con el nombre y los apellidos del paciente, código del donante, nº de historia, nº de unidad, nº de congelación, serologías correspondientes y la fecha de la aféresis.

No se puede congelar de manera directa, ya que la velocidad de enfriamiento es importante para no producir la destrucción celular. Así, la velocidad de enfriamiento ha de ser lo suficientemente lenta para prevenir el daño celular debido a la formación de hielo intracelular, pero suficientemente rápida para evitar la disminución del volumen celular debido a la exposición de ambientes hipertónicos. Por ello se procede a la congelación programada con velocidad de enfriamiento controlada mediante un aparato específico.

Una vez finalizada la criocongelación programada, se procederá al almacenamiento del producto en los tanques de nitrógeno líquido de forma indefinida hasta su uso.

5.- DESCONGELACIÓN E INFUSIÓN:

El día de la infusión, que lo denominamos el día 0, es un día especial para el paciente y el personal, ya que el paciente lo vive con mucho carga emocional y para el personal por las consideraciones especiales que tenemos que tener en cuenta. Por ello es imprescindible la correcta comunicación entre el personal de enfermería y los responsables de la infusión.

Lo primero y lo más importante es saber si la infusión que se va a realizar, es de unas CPSP criocongeladas en DMSO o si son CPSP no congeladas. Esto es importante, para tener en cuenta las medidas a tomar en cada caso y los posibles efectos adversos.

Normalmente, este día el paciente suele tener una analítica completa para vigilar la función renal y los iones, cara a minimizar los posibles efectos secundarios (alteraciones iónicas, alteración renal por posible hematuria...). Es importante que la enfermería responsable del paciente ese día, nos indique el correcto funcionamiento de la vía central del paciente, previo a la infusión, para no encontrarnos con que no funciona en el momento de la infusión. La enfermera responsable, tendrá la medicación de urgencia preparada, en caso de precisarla, así como las jeringas con Suero Fisiológico y Fibrilin, para su uso al finalizar la infusión.

A primera hora, el médico responsable de la infusión, valora la analítica, el ECG (en caso de CPSP criocongeladas en DMSO) y al paciente y conversa con él, explicándole el proceso e intentando disminuir la ansiedad.

Unos minutos 30 minutos previos a la infusión, se le administrará la premedicación pautada (antihistamínico, paracetamol, antiemético... para reducir los posibles efectos adversos), y se le tomarán las constantes vitales.

Unos minutos previos, se le preparará al paciente (habrá realizado sus necesidades), se le colocarán los electrodos para el ECG (en caso de CPSP criopreservadas en DMSO) y se preparará un campo estéril alrededor de la vía central para el momento de la infusión. El paciente estará en decúbito supino y con la cabecera discretamente elevada (40°).

Mientras, en el laboratorio de criopreservación y justo antes de la hora indicada para la infusión, se procede a la descongelación de la unidad a infundir.

DESCONGELACIÓN:

La descongelación consiste en producir una rehidratación intracelular controlada. El riesgo en esta fase es la ruptura celular por choque osmótico por el DMSO. Por ello, se precisa de una velocidad de ascenso de la temperatura rápida y brusca, por lo que la bolsa congelada a -196°C se introduce en un baño líquido a 37-40° C.

El baño debe estar libre de gérmenes y el agua ser estéril. Se aconseja emplear una bolsa de plástico estéril, que separe físicamente, la bolsa con el componente celular, del agua, en caso de rotura de la bolsa principal.

Una vez descongelado el producto, se procede a trasvasarlo a unas jeringas de 60 ml y se sube a la planta para realizar la infusión.

INFUSIÓN CPSP criopreservadas en DMSO:

La infusión suele hacerse de forma inmediata tras la descongelación, a través de un CVC (a veces por vía periférica), para minimizar los posibles efectos tóxicos del DMSO en las células congeladas.

Al llegar a planta, y encontrándonos al paciente preparado, la enfermera responsable de la infusión, controlando el tiempo desde la descongelación, procede a la infusión de los PH mediante una técnica aséptica, con un inicio lento (3-5 ml/min) y si la tolerancia es correcta aumentando la velocidad de infusión (10 ml/min). El tiempo máximo de administración es de unos 20 minutos.

Al finalizar la infusión, se administra una jeringa de suero fisiológico y 3 cc de Fibrilin, y se procede a tomar las constantes vitales y registrar los datos de la infusión y sus posibles efectos adversos. La enfermera responsable del paciente, vigilará cualquier efecto adverso durante las siguientes horas, vigilando también la diuresis.

Efectos secundarios de la Infusión de CPSP :

- En relación al DMSO: náuseas, vómitos, mal gusto en la boca, calor facial, rubor, hipotensión, bradicardia, reacción alérgica anafiláctica...

Para disminuir estos efectos secundarios, se utiliza la administración de premedicación (antihistamínico + esteroide + antiemético) y la ingesta de caramelos de menta/fresa durante la infusión.

Se podría disminuir el volumen de DMSO mediante la manipulación del producto por lavado, aunque este procedimiento presenta también sus riesgos, (posible rotura, contaminación o pérdida de células...)

- En relación al producto a infundir: no olvidar que se trata de un hemoderivado, por lo que se pueden producir las reacciones transfusionales propias de un componente sanguíneo (sobre todo si se trata de una infusión alogénica +/- incompatibilidad...). El producto puede contener células dañadas, productos de lisis celular... que pueden producir reacciones a la hora de la infusión. Tener en cuenta el riesgo de que el producto pueda estar contaminado (en algún momento de todo el proceso) y el riesgo de bacteriemia e infección del paciente.
- En relación al volumen infundido: poco frecuente, por no ser mucho volumen, pero tener en cuenta para el balance hídrico, sobre todo en niños.
- Hipotermia: en relación a la baja temperatura del producto.

6.- EXTRACCIÓN DE MÉDULA ÓSEA:

Para USO AUTOLOGO: actualmente existen pocas indicaciones para la extracción de una médula ósea autóloga. Se emplearía en las siguientes indicaciones:

- Fallo de movilización: si tras un fallo de movilización no se obtiene el material suficiente, se planteará una segunda movilización o bien una extracción de médula ósea.
- Si existiera una contraindicación para el uso de citocinas: intolerancia o reacciones anafilácticas con el uso de citocinas; enfermedades autoinmunes.

Para USO ALOGÉNICO: hoy en día también en desuso, pero sí indicado:

- Si el donante tiene mal acceso venoso, valorar el riesgo de colocar un CVC o la realización de una extracción de médula ósea.
- Contraindicación para el uso de citocinas
- Contraindicación para realizar una aféresis, pero no para someter al donante a una anestesia general (cardiopatía...)
- En algunas enfermedades como la aplasia medular...

Estará contraindicado realizar una extracción de médula ósea, en caso de contraindicación para la anestesia general.

EXTRACCIÓN DE LA MÉDULA:

Se realiza en quirófano en condiciones estériles, con anestesia general y el paciente colocado en decúbito prono.

Material empleado:

- Agujas de punción estériles
- Jeringas de cristal de 20 ml
- Recipiente metálico estéril de 500 ml
- Recipiente metálico estéril de 250 ml
- Soporte para la bolsa de recolección de médula
- Heparina Na 1% sin conservantes
- Equipo de recolección de médula ósea: bolsa de recolección con filtro de 850 micras; filtros de 500 y 200 micras; bolsas de 2000 ml para la médula ya filtrada.



Personal necesario: se realizará por dos facultativos simultáneamente (uno en cada cresta ilíaca posterior). Se necesitarán dos enfermeras, una encargada del vaciado de las jeringas, y la otra realizará tareas de apoyo.

Preparación del material y del paciente: se llena el recipiente de 500 ml con 250 ml de suero fisiológico y 25.000 UI de Hep Na. Se echa la mitad de esta solución al recipiente de 250 ml, y se utilizan ambos recipientes para el lavado de las jeringas. Una vez que el paciente está anestesiado, se le colocará en decúbito prono, colocándole unos paños estériles a modo de almohadillas debajo de las caderas para elevar la zona de las crestas ilíacas. Se desinfecta la zona pélvica con povidona yodada y se prepara un campo esteril alrededor de ambas crestas ilíacas posteriores.

Técnica de aspiración: previo al inicio de la recogida, se realiza un estudio medular del donante/paciente, que incluye mielograma, biopsia ósea unilateral (bilateral en caso de linfoma) y cariotipo. Mediante trócares de punción se realizan múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posteriores, variando la dirección y la profundidad; se aspiran de 3 a 5 ml de médula cada vez, para evitar así contaminación con sangre periférica. Se vacía el contenido de las jeringas en la bolsa de recogida y se lavan las jeringas con solución heparinizada. Durante el proceso de extracción, la bolsa de recogida se agita periódicamente y de forma suave para evitar que se formen coágulos.

Volumen a extraer: El volumen a extraer es de 12-15 ml/Kg de peso del receptor. En principio se intentan extraer entre $2-4 \times 10^8$ CN /Kg del receptor.

Fin de la extracción: cuando hayamos obtenido el volumen deseado, se procede a finalizar la extracción y se coloca al paciente/donante un vendaje compresivo en ambas crestas ilíacas. Se pauta analgesia y se mantiene hidratación durante 6-8 horas. Se le realiza un hemograma post- extracción, para valorar si precisa transfusión con concentrados de hematíes o no.

Filtrado, etiquetado y transporte de la médula: Una vez finalizada la extracción, la médula obtenida se filtra para retirar los posibles coágulos o esquirlas de hueso. Para ello tenemos un equipo de filtros de 850, 500 y 200 micras y se recoge el material final en una bolsa estéril de 2000ml.

Se etiqueta la bolsa con nombre, dos apellidos, número de historia, fecha, producto, volumen aproximado... o con un código en caso de tratarse de una donación alogénica no relacionada. Inmediatamente después se transporta la médula al laboratorio de criopreservación, para su posible manipulación o para su inmediato uso.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-. Procedimientos Técnicos Normalizados del Servicio de Aféresis.
- 2-. Manual de Trasplante Hemopoyético 2010. Enric Carreras, Montserrat Rovira, Carmen Martínez. 4ª edición. Editorial Antares. ISBN 978-84-88825-05-6
3. III Curso Básico de TPH. Organizado por SEHH. Banc de Sang i Teixits. GETH. Barcelona, Marzo 2011.

CAPÍTULO 3

TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO

Dr. José Javier Ferreiro Martínez
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Acondicionamiento. Generalidades
 2. Acondicionamiento en el AutoTPH
 3. Acondicionamiento en el AloTPH
 - 3.1. Acondicionamiento mieloablativo
 - 3.2. Acondicionamiento de intensidad reducida
 - 3.3. ¿Acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida?
 4. Bibliografía
-

ACONDICIONAMIENTO. GENERALIDADES

Se denomina acondicionamiento al esquema de quimioterapia, radioterapia o la asociación de ambos que se administra en los días inmediatamente anteriores a la infusión o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), y como es fácil entender, desempeña un papel central este tipo de procedimiento.

Globalmente, el objetivo de dicho tratamiento será:

- Sustituir la hematopoyesis. Sobre todo si este es el origen de la enfermedad.
- Permitir un tratamiento antineoplásico.
- Inmunoterapia.

No obstante, estos objetivos adquieren una importancia diferente según nos encontremos ante un TPH alogénico o autólogo, por lo que a continuación ambos procedimientos se presentan por separado.

ACONDICIONAMIENTO EN EL AUTO-TPH

La base teórica del Auto-TPH radica en que, ante determinadas enfermedades, las células tumorales no son sensibles a quimioterapia a dosis convencional, pero sí lo son cuando la quimioterapia se administra en dosis altas, lo que permite erradicar la enfermedad de base.

Sin embargo, no es posible escalar las dosis de los diferentes agentes sin esperar efectos tóxicos, y todos ellos tienen una Dosis Máxima Tolerada (DMT), por encima de la cual se observan efectos secundarios no asumibles. Además de estas toxicidades, específicas para cada fármaco, con las dosis administradas la supresión de la hematopoyesis es la norma, bien de forma definitiva (efecto mieloablativo) o de forma transitoria pero prolongada; dicha hematopoyesis se restaurará posteriormente tras la infusión de PH autólogos.

DMT de diversos agentes en monoquimioterapia		
Fármaco	DMT	Toxicidad limitante
Radioterapia Corporal Total	10-16 Gy	GI, hepática, pulmonar
Busulfan	20 mg/kg	GI, hepática, pulmonar
BCNU	1200 mg/m2	Pulmonar, hepática
Melfalán	200 mg/m2	GI
Ciclofosfamida	200 mg/kg	Cardiaca
Etopósido	2400 mg/m2	GI

GI: gastrointestinal.

En la tabla se exponen los tratamientos de acondicionamiento relacionados con la enfermedad que más habitualmente se aplican en el Auto-TPH.

Régimen	Dosis diaria	Vía y duración	Días	Enfermedad
BEAM				
BCNU	300 mg/m ²	ev en 2h	- 6	Linfomas
Etopósido	200 mg/m ²	ev en 2h	- 5 a -2	
ARA-C	200 mg/m ²	ev en 2h	- 5 a -2	
Melfalan	140 mg/m ²	ev en 1h	- 1	
BUCY-2				
Busulfan	3,2 mg/kg	ev en 1h	- 8 a - 5	Leucemia Aguda
Ciclofosfamida	60 mg/kg	ev en 1h	- 3 a - 2	
Melfalan 200				
Melfalan	200 mg/m ²	ev en 1 h	- 1	Mieloma Múltiple
Melfalan-ICT				
Melfalan	140 mg/m ²	ev en 1h	- 2	Mieloma Múltiple
ICT	4 Gy	2 Gy/12h	- 5 a - 3	
Busulfan				
Busulfan	3,2 mg/kg	ev en 1h	- 5 a -2	Mieloma Múltiple
CBV				
BCNU	300 mg/m ²	ev en 2h	- 6	Linfomas
Etopósido	200-300 mg/m ²	ev en 2h	- 6 a - 4	
Ciclofosfamida	1,5 g/m ²	ev en 1h	- 6 a -3	
BuMel				
Busulfan	3,2 mg/kg	ev en 1h	- 5 a -2	Mieloma Múltiple
Melfalan	140 mg/m ²	ev en 1h	- 1	

ACONDICIONAMIENTO EN EL ALO-TPH

Históricamente, la mayoría de las indicaciones de un Alo-TPH se centraban en el tratamiento de enfermedades malignas, habitualmente de origen medular. Por ello el acondicionamiento, en un principio, debía proporcionar una citorreducción que llevará a la erradicación de la enfermedad de base, con el consiguiente efecto mieloablativo, y, como ya se ha destacado, proporcionar un suficiente efecto inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto.

No obstante, con el conocimiento de la reacción injerto contra tumor y en un intento en disminuir la toxicidad del procedimiento, en la década de los noventa se desarrollaron esquemas de acondicionamiento denominados “de intensidad reducida” o también “no mieloablativo”, esquemas que no buscan una supresión de la hematopoyesis, sino provocar una tolerancia inmunológica en el donante (“efecto linfoablativo”) que permita evitar el rechazo del injerto, y favorezca el efecto injerto contra tumor que provocarán los PH alogénicos.

Esta disminución de la intensidad de dosis ha permitido acceder a un Alo-TPH a pacientes que bien por comorbilidades asociadas o por edad, no eran candidatos a un Alo-TPH mieloablativo, con lo que los últimos años se ha observado un progresivo aumento del número de Alo-TPH a expensas de la modalidad de “no mieloablativo”.

Acondicionamiento Mieloablativo

Se distinguen dos grandes tipos, según estén asociados o no a Irradiación Corporal Total (ICT). La utilización de dicha ICT viene condicionada a la disponibilidad de la misma en el centro, administración previa de otras modalidades de dicho tratamiento (radioterapia local...), o a la edad del paciente (se intenta evitar en la edad pediátrica por afectar al crecimiento). La dosis y frecuencia de la ICT puede variar entre los centros. La combinación de ICT con Ciclofosfamida es muy utilizada, en particular en Leucemia Aguda Linfoide, donde podría ofrecer un beneficio frente a un acondicionamiento basado exclusivamente en poliquimioterapia. La asociación de ICT a otros fármacos con más actividad antitumoral (citarabina, etopósido, melfalán), si bien ha sido utilizada, no ha demostrado de forma definitiva superioridad sobre el esquema clásico ICT + ciclofosfamida (efecto inmunosupresor más acusado)

La asociación de Busulfan y Ciclofosfamida es el esquema mieloablativo de acondicionamiento sin ICT más ampliamente utilizado. En principio se utilizó el busulfan en forma oral, pero actualmente ha sido superado por la forma endovenosa. Actualmente el esquema BuCy clásico está siendo sustituido por la Fludarabina asociada a Busulfan endovenoso (FluBu), esquema que ofrece resultados cuando menos similares.

Acondicionamiento de Intensidad Reducida

Existen múltiples combinaciones de quimioterapia, o radioterapia a bajas dosis con quimioterapia, que buscan con una menor intensidad en las dosis favorecer el prendimiento de los PH, buscando la reacción injerto contra tumor de dichos progenitores, efecto más importante de esta modalidad de trasplante. Se ha intentado incrementar la intensidad del tratamiento (sin llegar a ser mieloablativo), lo que provoca mayor toxicidad y mortalidad.

Las principales indicaciones de esta modalidad son los pacientes que, bien por presentar comorbilidades o por edad avanzada, no pueden recibir dosis ablativos.

¿ Acondicionamiento Mieloablativo o de Intensidad Reducida?

Con respecto a su efectividad y en términos generales, si comparamos ambos procedimientos, podríamos decir que:

- TPH Mieloablativo: mayor efecto antitumoral, sin perder el efecto inmunosupresor, a expensas de más mortalidad tóxica. Modalidad clásica de Alo-TPH.
- TPH No mieloablativo: efecto principalmente inmunosupresor que favorece el efecto injerto contra tumor y con mejor perfil tóxico, a expensas de un riesgo mayor de recaída de la enfermedad de base. Favorece el acceso a un TPH a pacientes que no pueden recibir dosis ablativas.

- Similares resultados, medidos en términos de Supervivencia con ambos procedimientos.
- Necesidad de una indicación individual del acondicionamiento a aplicar en función de variables como la edad, comorbilidades y modelos pronósticos del riesgo (HCT-CI o Índice de Grathwol).

En la tabla se exponen diversos ejemplos de ambos acondicionamientos, habitualmente utilizados en nuestro centro.

Régimen	Dosis diaria	Vía y duración	Días
Acondicionamiento mieloablatoivo			
FluBu			
Fludarabina	40 mg/m ²	ev en 1h	- 6 a -3
Busulfan	3,2 mg/kg	ev en 3h	- 6 a -3
BUCY-2			
Busulfan	3,2 mg/kg	ev en 2h	- 8 a - 5
Ciclofosfamida	60 mg/kg	ev en 1h	- 3 a - 2
Ciclofosfamida-ICT			
Ciclofosfamida	60 mg/kg	ev en 1h	- 6 a - 5
ICT	4 Gy	2 Gy/12h	- 3 a - 1
Etoposido-ICT			
Etoposido	60 mg/kg	ev en 2h	- 3
ICT	4 Gy	2 Gy/12h	- 6 a - 4
Acondicionamiento de intensidad reducida			
FluCy			
Fludarabina	30 mg/m ²	ev en 1h	- 4 a - 2
Ciclofosfamida	300 mg/m ²	ev en 1h	- 4 a - 2
FluCy			
Fludarabina	30 mg/m ²	ev en 1h	- 5 a - 3
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	ev en 1h	- 5 a - 3
FluBu			
Fludarabina	40 mg/m ²	ev en 1h	- 6 a - 3
Busulfan	3,2 mg/kg	ev en 1h	- 4 a - 3
FluMel			
Fludarabina	30 mg/m ²	ev en 1h	- 8 a - 4
Melfalan	70 mg/m ²	ev en 1h	- 3 a - 2

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Manual de Trasplante Hemopoyético 2010. Enric Carreras, Montserrat Rovira, Carmen Martínez. 4ª edición. Editorial Antares. ISBN 978-84-88825-05-6.
- 2.- The EBMT Handbook of Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2008 Revised Edition. 5th Edition.
- 3.- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th edition. Wiley-Blackwell Oxford, 2009. ISBN 978-1-4051-5348-5

CAPÍTULO 4

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

Dr. José Javier Ferreiro Martínez
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Prevención de la Enfermedad Injerto Contra Huésped
 - 1.1. Elección del mejor donante
 - 1.2. Inmunosupresión
 - 1.3. Depleción de poblaciones linfocitarias
 2. Bibliografía
-

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

En el trasplante alogénico, tan importante como el acondicionamiento es la aplicación de un tratamiento para prevenir la aparición de una Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH). Como ya se ha descrito, dicha complicación tiene varias perspectivas que merece la pena destacar:

- Reacción injerto contra huésped, o efecto negativo que denominamos EICH. Consiste en la aparición de sintomatología en lugares concretos y que dependen del momento del TPH en que nos encontremos. Así la forma aguda suele aparecer en los primeros 100 días a partir de la infusión, afectando a piel, intestino o hígado, y la forma crónica aparece con posterioridad, con afectación en diversos órganos (pulmón, piel, articulaciones...)
- Reacción injerto contra tumor, o efecto positivo y fundamental en la curación de una hemopatía maligna sometida a Alo-TPH. Las células de la inmunidad del donante efectuarían una vigilancia sobre las células tumorales residuales o que pudieran aparecer post-TPH, evitando la recaída. Es un efecto comprobado, y así, a modo de ejemplo, los pacientes afectados de Leucemia Mieloide Crónica presentan un peor pronóstico tras trasplante singénico que tras alogénico familiar, debido a una mayor incidencia de recaída de la enfermedad original.

Por ello, deducimos fácilmente que sería conveniente que los PH actuasen frente al tumor, y no frente a otras células del receptor. Esto, si bien teóricamente resulta muy atractivo, todavía no se ha podido conseguir en la práctica, y actualmente, la estrategia en todo Alo TPH es elegir el donante más adecuado, iniciar previo a la infusión de PH y durante el acondicionamiento algún tipo de inmunosupresión (con uno o varios fármacos), efectuar una depleción de subpoblaciones linfocitarias previo a la infusión de los PH del donante, y mantener la inmunosupresión varios meses para, a largo plazo y ante la ausencia de EICH disminuir progresivamente la inmunosupresión hasta suspenderla. Por ello, el enfermo recibe tratamiento inmunosupresor, pero a diferencia de otros tipos de trasplante, no será de forma indefinida.

A continuación se exponen de forma sencilla aquellas maniobras preTPH que pueden incidir en la aparición de EICH.

Elección del mejor donante

La selección del donante debe iniciarse con el estudio del sistema de antígenos leucocitarios humanos o **HLA** (en inglés "human leukocyte antigen") al paciente. Es deseable una identidad total entre donante y receptor para dicho sistema (en ocasiones se aceptan pequeñas diferencias) y esto es más probable entre los hermanos del paciente, que son los primeros candidatos a estudiar como donantes. También es aconsejable estudiar a los progenitores del enfermo, no para valorarlos como posibles donantes, sino como ayuda para un estudio más exhaustivo del HLA del enfermo y sus hermanos. Sólo en casos seleccionados, otros familiares, (padres, primos, tíos) pueden ser donantes adecuados, pero no está justificado el estudio indiscriminado y no dirigido de familiares de segundo grado. La probabilidad de encontrar un donante adecuado se resuelve con la fórmula: $1-(3/4)^n$, en el que "n" representa el número de hermanos.

Cuando entre la familia no encontramos un donante adecuado, lo que puede suceder hasta en dos terceras partes de los enfermos con indicación de AioTPH, actualmente se dispone de fuentes alternativas de PH, como son los donantes voluntarios (habitualmente denominados donantes no emparentados o DNE) inscritos en los correspondientes registros nacionales (en el estado se denomina Fundación Carreras-Red de Donantes de Médula Ósea o REDMO) y que están interrelacionados a nivel mundial, o la utilización de PH conseguidos a partir de la sangre de cordón umbilical (SCU) almacenada en bancos de cordón. Para ambas modalidades es fundamental la interrelación del centro del paciente, de los registros de todos los países del mundo, y cuando se identifica un donante o unidad de SCU adecuada, el centro del donante o el banco de SCU.

Otros factores a considerar en aquellos casos en que se dispone de más de un posible donante serían:

- Sexo de donante/receptor: evitaremos una donante mujer, en particular cuando el receptor es varón.
- Exposición a múltiples antígenos como en el caso de donantes que han recibido transfusiones o mujeres uni/múltiparas
- Fuentes de PH: se considera que los PH de médula ósea provocan menos EICH que los de SP. Los PH procedentes de SCU provocan menos EICH que los de un donante adulto (emparentado o no).
- Edad del receptor: a más edad, la incidencia de la EICH es mayor, y su pronóstico, si se presenta, empeora.
- Acondicionamiento: la utilización de acondicionamiento mieloablativo provoca más EICH Aguda que un régimen de intensidad reducida. La forma crónica no se ve afectada por el tipo de acondicionamiento utilizado.
- Serología para CMV de donante y receptor: si ambos son seronegativos se observa una menor incidencia de EICH.
- Existen otros factores menos conocidos actualmente (antígenos del complejo menor de histocompatibilidad, polimorfismos genéticos que afectan al sistema inmune...) pero que podrían ser utilizados en el futuro para la elección de un donante adecuado.

Inmunosupresión

La elección del/los fármaco/s para la prevención de la EICH dependerá de:

- grado de compatibilidad HLA
- tipo de donante (familiar o no relacionado)
- fuente de progenitores (médula ósea, sangre periférica o SCU)
- la experiencia de cada centro con los diferentes esquemas

En la tabla se exponen por separado los fármacos utilizados en nuestro centro.

Fármacos más utilizados en nuestro centro para la prevención de EICH		
	Dosis	Precauciones. Efectos secundarios.
Ciclosporina A	1,5 mg/kg/12h ev 2 mg/kg/12h oral	Ajuste con niveles. HTA, temblor, Insuficiencia Renal, toxicidad neurológica.
Tacrolimus	0'03 mg/kg/día ev continuo Dosis oral = ev x 4	
Metrotexate	D+1: 15 mg/m ² ev D +3,+6,+11: 10 mg/m ² ev	Ac Folínico. Ajuste:creatinina/mucositis/bilirrubina.
Micofenolato mofetil	10-15 mg/kg/8h (2-3 g/día), ev u oral	Ajuste con niveles. Clínica digestiva, temblor.
Timoglobulina	2,5 mg/kg/día, ev 3 ó 4 días pre infusión	Reacciones infusionales. Reactivación CMV. Prendimiento parcial/fallo.

Las combinaciones más utilizadas y las situaciones en que se emplea cada una se refleja en la tabla:

Combinaciones más frecuentes en nuestro centro	
Régimen	Situación más empleada
CsA + MTX	Donante familiar
Tacro + MTX	
Tacro + MTX + Timo	Acondicionamiento mieloablativo
CsA+MFM	DNE, acondicionamiento mieloablativo
CsA±Corticoides	Acondicionamiento de intensidad reducida
	Progenitores de SCU

Depleción de subpoblaciones linfocitarias

Dado que los linfocitos, en concreto los linfocitos T ó CD3 tanto del donante como del receptor son los efectores de

- EICH
- Reacción del injerto frente al tumor
- Rechazo del injerto por parte del donante

Aquellas medidas encaminadas a manipular estas poblaciones pueden modular la incidencia de estos tres efectos.

Es posible eliminar poblaciones CD3 en los PH del donante lo que conlleva un menor riesgo de EICH, a expensas de un riesgo elevado de rechazo del injerto y fallo de prendimiento posterior así como un aumento de las recaídas, por lo que esto no se realiza salvo en situaciones muy concretas (TPH haploide, dual...)

Otra posibilidad es efectuar una depleción de linfocitos T “in vivo” en el receptor, infundiendo los días previos a la infusión de PH algún anticuerpo con actividad frente a estos linfocitos, habitualmente Timoglobulina^R (la utilizada en nuestro centro), ATG Fresenius^R o Alentuzumab^R. La utilización de estos fármacos es muy útil cuando se utilizan DNE (disminuye la EICH), y favorece el injerto, a expensas de reacciones relacionadas con la infusión, o una mayor incidencia de reactivaciones virales (CMV, VEB), y en función del fármaco utilizado un mayor riesgo de recaída de la enfermedad de base.

En nuestro centro utilizamos Timoglobulina^R los días previos a la infusión de PH cuando estos proceden de DNE. La presencia de fiebre, tiritona, escalofríos, malestar general durante la infusión es casi la norma, y no es raro que se asocie disnea o descenso de la saturación de oxígeno. Es de especial importancia reconocer la clínica, tener una valoración precoz y frecuente, ajustar la velocidad de infusión a la tolerancia del enfermo, junto a la utilización de la premedicación que se detalla:

- 30-60 minutos antes de la infusión se administrará: Urbason^R 1 mg / kg IV + Polaramine^R 1 amp IV + Paracetamol 1 gr IV. Tras 4 horas, se puede repetir parte o toda la premedicación, según tolerancia.
- El tiempo de infusión será 8 horas, pudiendo prolongarse hasta 12 ó más horas, según tolerancia.
- Durante este tratamiento se aconseja mantener la cifra de plaquetas por encima de 50.000/microL.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Manual de Trasplante Hemopoyético 2010. Enric Carreras, Montserrat Rovira, Carmen Martínez. 4ª edición. Editorial Antares. ISBN 978-84-88825-05-6.
- 2.- The EBMT Handbook of Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2008 Revised Edition. 5th Edition.
- 3.- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th edition. Wiley-Blackwell Oxford, 2009. ISBN 978-1-4051-5348-5.

CAPÍTULO 5

TRATAMIENTO DE SOPORTE PARA UN TPH

Dr. José Javier Ferreiro Martínez
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Tratamiento de soporte para un TPH
 - 1.1. Hidratación y prevención del síndrome de lisis tumoral
 - 1.2. Prevención de la toxicidad digestiva
 - 1.3. Profilaxis antiinfecciosa
 - 1.4. Normas generales para la administración de citostáticos
 2. Bibliografía
-

TRATAMIENTO DE SOPORTE PARA UN TPH

Además del tratamiento de acondicionamiento, todo paciente que ingresa para TPH, lo hace con un amplio tratamiento, denominado de soporte, que es imprescindible y cuya omisión puede conllevar serias consecuencias.

Hidratación y Prevención del síndrome de Lisis tumoral

Habitualmente los pacientes van al trasplante en situación de respuesta o mínima enfermedad. No obstante, y en particular en el Auto-TPH o en el Alo-TPH mieloablativo, las dosis administradas provocan muerte celular, con la consiguiente aparición de detritus celulares, cuya eliminación es conveniente favorecer. En nuestro centro utilizamos:

- Hidratación con 3 litros/m²: Bicarbonatado 1/6M 1000 ml/día en infusión continua, asociado a Glucosado 5% y Fisiológico 0'9% hasta completar el volumen deseado.
- Aporte de Potasio: 60 a 100 mEq/día
- Furosemida 20 mg/ev/6-12h, para mantener un balance equilibrado
- Alopurinol 300 mg/día por vía oral. Puede ser sustituido por Rasburicasa, y en ocasiones puede prescindirse su utilización (toxicidad hepática, alergias...)

Prevención de la toxicidad digestiva

- Protección gástrica con Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol 20 mg/día por vía oral) o Anti H2 (Ranitidina 150 mg/12h vía oral) en caso de interacciones medicamentosos.
- Antieméticos como Ondasetron (Zofran[®]) 8 mg/ev/8h iniciándolo previo a la quimioterapia. Se puede alternar con Metoclopramida (Primperan[®]) 1 amp/ev/8h.
- Prevención del Síndrome de Obstrucción Sinusoidal/Enfermedad Veno-Oclusiva Hepática (SOS-EVOH) cuando utilizamos busulfan, en pacientes muy tratados y, en general, en todo Alo-TPH. Preferentemente utilizamos Acido Ursodesoxicólico (Ursochol[®]) a dosis de 6 mg/kg/12h, o como alternativa Enoxaparina (Clexane[®]) 40 mg/subcutáneo/día.

Profilaxis antiinfecciosa

La profilaxis antiinfecciosa va dirigida a disminuir el riesgo de una infección durante el periodo de neutropenia en el postrasplante inmediato. Actualmente en nuestro centro, utilizamos:

- Profilaxis antibacteriana con ciprofloxacino 500 mg/oral/12h. Es importante mantener en lo posible la vía oral, y de no ser posible se puede emplear ciprofloxacino 200 mg/ev/12h.
- Profilaxis antifúngica con fluconazol 200 mg/oral/12h. La dosis intravenosa es la misma, y también se intenta preservar la administración oral.
- Profilaxis frente a Virus Herpes (simple y zoster) con aciclovir 800 mg/oral/12h en pacientes con contacto previo con estos virus. La alternativa endovenosa es 200mg/ev/8h.

- Efectuamos controles en pacientes a riesgo (habitualmente Alo-TPH) con controles bisemanales para CMV (PCR y antigenemia) y para Aspergillus (galactomanano).

Normas generales para la administración de citostáticos

En nuestro centro, cuando el peso real del paciente supera el 125% el peso ideal, la quimioterapia se administra según el peso ideal ajustado o la superficie corporal calculada con dicho peso, según la fórmula: $\text{Peso ideal ajustado} = \text{peso ideal} + 0,25(\text{peso real} - \text{peso ideal})$.

Cuando utilizamos ciclofosfamida o análogos (ifosfamida), para prevenir la cistitis hemorrágica a la que en ocasiones se asocia, utilizaremos la hidratación descrita además de Mesna^R (100% de la dosis repartida, a la 1h, 4h y 7h de la ciclofosfamida)

Cuando utilicemos busulfan, que se puede asociar a crisis convulsiva, haremos profilaxis con Fenitoina por vía oral, desde la víspera del busulfan (a dosis de 300 mg/8h el primer día y posteriormente 100 mg/8h) hasta 2 días tras finalizar el busulfan. También es posible la vía endovenosa o agentes alternativos como clonazepam.

Cuando se administra BCNU rápidamente, se puede observar hipotensión severa y enrojecimiento generalizado, debido a una vasodilatación generalizada provocada por el alcohol en que se diluye el fármaco, que puede controlarse enlenteciendo el ritmo de infusión.

La mucositis es un efecto muy frecuente tras la quimioterapia. Existen algunas maniobras que pueden disminuir su intensidad. Entre estas están la utilización de fármacos como palifermin, o aplicar frío local a nivel oral durante e inmediatamente antes y después de la infusión de melfalan.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Manual de Trasplante Hemopoyético 2010. Enric Carreras, Montserrat Rovira, Carmen Martínez. 4ª edición. Editorial Antares. ISBN 978-84-88825-05-6.
- 2.- The EBMT Handbook of Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2008 Revised Edition. 5th Edition.
- 3.- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th edition. Wiley-Blackwell Oxford, 2009. ISBN 978-1-4051-5348-5.

CAPÍTULO 6

IMPLANTE, QUIMERISMO Y ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

Dr. José Javier Ferreiro Martínez
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Determinación del implante y del quimerismo post-AloTPH
 2. Estudio de la Enfermedad Mínima Residual
 3. Bibliografía
-

DETERMINACIÓN DE IMPLANTE Y DEL QUIMERISMO POST-ALOTPH

Tras un acondicionamiento y una profilaxis de la EICH correctas, la infusión de un número adecuado de PH, y la ausencia de complicaciones postransplante, nos encontramos en una situación óptima. En estas condiciones, tiene sentido valorar como han “prendido” las células del donante, y para ello se estudia el grado de quimerismo en la hematopoyesis. El **concepto de quimerismo** se define como la coexistencia en un mismo organismo de poblaciones celulares originarias de dos individuos genéticamente distintos. Esto sucede en el AloTPH tras inducir un estado de inmunosupresión en el receptor, y podemos encontrarlos en dos situaciones:

- Quimerismo completo: Todas las células hematopoyéticas proceden del donante.
- Quimerismo mixto: Coexisten células hematopoyéticas de donante y receptor.

El Alo-TPH clásico, precedido de un acondicionamiento mieloablativo, tiene como fin la destrucción completa de la hematopoyesis, y en pacientes con hemopatías malignas (leucemia aguda...), la reaparición de células del receptor suele anteceder a la recaída de la enfermedad de base. Sin embargo, con la modalidad de “intensidad reducida”, se suele observar un periodo de quimera mixta, que progresivamente pasa a ser completa (y que conlleva el efecto injerto contra tumor), situación que de no alcanzarse espontáneamente, puede inducirse con la infusión de dosis adicionales de linfocitos del donante (ILD), si bien ello conlleva un riesgo de EICH.

En ambas modalidades de Alo-TPH, y en caso de recaída de la enfermedad de base, la supresión brusca del tratamiento inmunosupresor (si el paciente todavía lo recibe) y la ILD buscan provocar un aumento de la celularidad del donante y el efecto injerto contra tumor que ello conlleva, con el ánimo de erradicar la enfermedad.

En enfermedades que afectan a la hematopoyesis pero que no son malignas (aplasia medular, errores congénitos del metabolismo, inmunodeficiencias...), puede ser suficiente para el éxito del AloTPH la existencia de una quimera mixta, que además conllevaría un menor riesgo de EICH.

Habitualmente es suficiente estudiar el quimerismo en muestras de sangre periférica, en la que estudiaremos características que conocemos como propias del donante o del receptor. Puede ser estudiado mediante:

- Grupo sanguíneo/Fenotipo eritrocitario: Sólo analiza el quimerismo de la serie eritroide y no es útil si ha habido transfusiones en los últimos 3 meses. Baja sensibilidad.
- Citogenética/FISH: Limitado a los casos en que existen una diferencia de sexo entre donante y receptor. La sensibilidad es baja con la citogenética convencional, y mayor en la FISH, que es además, más laboriosa.
- Estudios del DNA. Analiza zonas del ADN que son propias de cada individuo, y permite establecer con gran sensibilidad el porcentaje de hematopoyesis que corresponde a donante y receptor. Muy laboriosa, con alta sensibilidad.

El estudio del quimerismo tras un Alo-TPH está indicado para:

- Confirmar el correcto implante
- Diferenciar entre Fallo de Implante secundario y Rechazo del Injerto Primario
- Monitorizar el implante. En hemopatías malignas una pérdida progresiva del implante suele preceder a una recaída de la enfermedad de base. En ocasiones puede además reinducirse una corrección del quimerismo, con la infusión de linfocitos del donante o la supresión brusca del tratamiento inmunosupresor.
- Monitorización de la respuesta a la infusión de linfocitos del donante tras Alo-TPH.
- Demostración del origen de una neoplasia postransplante.

ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

Tras un transplante exitoso, además de valorar la calidad del implante, y ante la ausencia de enfermedad por medios convencionales, es posible aplicar métodos más sensibles y específicos para cada enfermedad, y con estos, es posible descubrir células tumorales por debajo del límite de detección de métodos más convencionales; esta situación se denomina Enfermedad Mínima Residual (EMR).

Los métodos para medirla deben ser sensible, fácilmente reproducibles, y específicos de cada patología. Entre estos métodos destacamos:

- Citometría de flujo: estudia patrones de expresión de antígenos en leucocitos que son anómalos y específico de cada patología/enfermo. Se puede aplicar a Leucemia Aguda, Leucemias Crónica, Linfomas
- Citogenética/FISH: aplicable cuando la enfermedad de base presenta alteraciones características, como cariotipos anómalos, monosomías, trisomías, etc. Aplicable en gran número de hemopatías.
- Estudios de genes de fusión típicos de cada patología: Existen enfermedades que de forma característica expresan genes anómalos y habitualmente implicados en el desarrollo de dicha enfermedad (LMC y gen BCR/ABL, o Leucemia Aguda Promielocítica con gen PML/RAR@, entre otros ejemplos).

La reaparición de un marcador típico de la enfermedad de base, que había desaparecido antes o tras el TPH, o una "cantidad" elevada de EMR post AloTPH sin que desaparezca, pueden preceder a una recaída clínica de la enfermedad de base (de modo paralelo a lo que sucede con la pérdida del quimerismo), y en ocasiones se pueden tomar actitudes terapéuticas para evitar la recaída. Entre estas acciones, podemos destacar:

- Retirada rápida de la inmunosupresión
- Tratamiento específico del proceso de base, por ejemplo Imatinib en LMC
- Infusión de linfocitos del donante, en ausencia de EICH y de tratamiento inmunosupresor.
- Segundo Alo-TPH, que suele asociarse a más toxicidad que el primero. Existen largos supervivientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Manual de Trasplante Hemopoyético 2010. Enric Carreras, Montserrat Rovira, Carmen Martínez. 4ª edición. Editorial Antares. ISBN 978-84-88825-05-6.
- 2.- The EBMT Handbook of Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 2008 Revised Edition. 5th Edition.
- 3.- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th edition. Wiley-Blackwell Oxford, 2009. ISBN 978-1-4051-5348-5.

CAPÍTULO 7

CUIDADOS GENERALES DEL PACIENTE

Dra. María Jesús Vidal Manceñido
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Control de temperatura corporal
 2. Cuidados de la piel
 3. Cuidados de la mucosa oral
 4. Náuseas-vómitos
 5. Diarrea
 6. Nutrición
 7. Bibliografía
-

TEMPERATURA

La fiebre o pirexia es uno de los indicadores de bienestar del paciente. Se define como una toma de $>38^{\circ}\text{C}$ o de $>37,5^{\circ}\text{C}$ en dos tomas separadas unas dos horas, y puede ser el primer signo de una infección, que en un paciente neutropénico siempre es una situación grave. Sin embargo la fiebre no siempre se debe a causas infecciosas (**anexo-3**) y como se ha comentado en el apartado de las infecciones, la ausencia de fiebre no excluye la infección.

Debe registrarse al menos cada 4-6 horas y generalmente en el mismo sitio (boca, oído, axila). Sin embargo, durante el tratamiento pueden producirse alteraciones en la integridad de piel o mucosas (mucositis, toxicodermia, EICH...) en los que habrá que usar un lugar alternativo.

En caso de fiebre y neutropenia debe actuarse con rapidez, realizando un chequeo básico de infección: indagar síntomas orientativos del foco de infección (tos y/o secrecciones, disuria, áreas de inflamación cutánea sugestiva de abscesos y/o celulitis ...) y obtener muestras de rastreo (hemocultivo de vía periférica y central, urocultivo y frotis de lesiones mucocutáneas sospechosas) así como Rx de tórax.

CUIDADOS DE LA PIEL

- Lavado del paciente con un paño impregnado en clorhexidina al 2%
- Vigilar la aparición de rañs, petequias, inflamación del área perianal, signos de infección alrededor de accesos artificiales.
- Insistir en la importancia de la higiene personal: lavado de manos después de ir al baño; ducha diaria; mantener las uñas cortas.
- Usar jabones no perfumados
- Mantener la piel bien hidratada (usar cremas no perfumadas)
- Mantener seca la piel del área perineal y perianal
- Afeitado en seco (sin cuchillas), hasta tener más de 50.000 plaquetas y más de 1500 neutrófilos

CUIDADOS DE LA BOCA

- La higiene oral es muy importante para intentar reducir las lesiones que se van a producir por la mucositis secundaria a altas dosis de QT/RT y para ayudar a tratarla.
- Los protocolos de higiene oral comprenden la limpieza no traumática de la cavidad oral y el mantenimiento de la lubricación de los labios (vaselina, lanolina). Debe realizarse un cuidado oral regular aunque no se coma y vigilar la aparición de llagas, úlceras o cambios en el epitelio mucoso indicativos de infección o EICH.

- La limpieza oral con cepillo reduce la placa bacteriana dental y con ello la enfermedad periodontal (gingivitis y periodontitis), que son causa de infección gingival- oral (pudiendo ser causa de bacteriemia) y sangrado gingival.
- Para ello se recomienda usar un cepillo de cerdas de nylon suave con puntas redondeadas. Cepillar dos a tres veces al día siguiendo el método Bass (**anexo-4**) usando un dentífrico preferentemente fluorado y si no se tolera o produce irritación, usar solución salina 0,9% o solución salina bicarbonatada (dilución 4:1).

Enjuagar el cepillo en agua caliente cada 15-30 segundos durante el cepillado ablanda el cepillo y reduce el riesgo de trauma. Dejar secarse al aire entre usos y recambiarlo de forma frecuente.

- En el caso de mucositis severa, que impidan el cepillado se puede usar hisopos de esponja, pero no debe usarse como sustituto rutinario del cepillo.
- Enjuagues: La solución salina o solución salina bicarbonatada, a parte de mejorar la lubricación oral y estimular la salivación, previene la colonización por hongos.

También pueden realizarse enjuagues con Clorhexidina al 0,12%-0,2% o povidona yodada. Deben evitarse los enjuagues comerciales que contengan alcohol.

- En caso de prótesis dentales o aparatos ortodónticos, se recomienda usar las prótesis solo para comer durante la fase de neutropenia y mucositis. Lavar los aparatos dos veces al día con un cepillo blando y enjuagarlos bien en soluciones antimicrobianas cuando no se estén usando.

NAUSEAS-VÓMITOS (EMESIS)

POR EL ACONDICIONAMIENTO

El principal objetivo es la prevención completa de las náuseas-vómitos inducidos por la QT/RT del acondicionamiento (pues es mucho más eficiente que el tratamiento). Generalmente se acompaña de pérdida del apetito (anorexia).

La emesis inducida por QT/RT puede ser:

- Aguda: durante las primeras 24 horas del tratamiento
- Retardada: ocurre más allá de 24 horas tras finalizar el tratamiento
- Anticipatoria: es una respuesta condicionada de los pacientes que han tenido náuseas-vómitos en tratamientos previos.

Factores de riesgo para emesis por quimioterapia:

- Náuseas-vómitos en tratamientos previos
- Edad < 35 años
- Sexo femenino
- Antecedentes de mareo cinético (vehículos) o vómitos del embarazo
- Personalidad ansiosa.

A los factores anteriores hay que añadir que en el TPH cada citostático se usa a dosis altas (con mayor potencial emetógeno que a dosis convencionales), y que generalmente se usan diferentes citostáticos de forma secuencial en días consecutivos, lo que potencia y prolonga la situación emetógena, al solaparse el efecto agudo y retardado de cada droga (**anexos 5-1 y 5-2**).

Fármacos usados para la profilaxis y tratamiento de la emesis inducida por el acondicionamiento:

Familia	Genérico*	Comercial*
Antagonistas serotoninérgicos	Ondasetrón	Zofran
Derivados benzamídicos	Metoclopramida ^{&}	Primperan
Fenotiacinas	Clorpromacina	Largactil
Corticosteroides	Dexametasona	Fortecortin
Benzodiacepinas	Loracepam	Orfidal
Antagonistas de Neurokinina-1	Aprepitant	Aprepitant

**Fármacos usados habitualmente en este hospital; [&]Metoclopropamida: efecto antiserotoninérgico y antidopaminérgico.*

Dosis habituales:

Ondasetron	8 mg/8-6 horas (máximo 32 mg/d) PO, EV 1 mg/h EV perfusión continua (24 mg/día)
Dexametasona	12 mg el primer día y 8 mg/d 3-4 días PO, EV Reducir la dosis un 75% si se usa con Aprepitant
Aprepitant	125 mg PO d1 (1 h antes de la QT) 80 mg d2y3
Loracepam	0,5- 2 mg /6-8 h PO, SL Según grado de ansiedad y somnolencia
Metoclopramida	10 mg/6-8h PO EV (dosis habitual) Entre 1-3 mg/Kg antes de QT altamente emetógena
Clorpromacina	10-25 mg/ 6-8 horas Según somnolencia

- Dexametasona: a dosis bajas potencia los efectos antieméticos de los antiserotoninérgicos cuando se usan conjuntamente, y en general tiene efecto sinérgico con el resto de los grupos antieméticos.

- Metoclopramida: puede producir reacción extrapiramidal (diskinesia: movimientos involuntarios de la musculatura,) que es dosis- independiente y más frecuente en gente joven. Tratamiento: Biperiden (Akineton[®]): 2,5-5 mg EV bolus. Prevención si precisa: dimenhidrinato (Biodramina[®])

La combinación más eficaz en la quimioterapia/RT altamente emetógena es: Ondasetron+Dexametasona+Aprepitant +/-Loracepam

APARICIÓN TARDÍA: 15-20 días post TPH

- Alogénico: EICH aguda proximal
- Autólogo: cuadro de náuseas-vómitos tardíos sin clara etiología.
- Mucositis-esofagitis por Cándida, virus herpes (raro si se hace profilaxis con Fluconazol y Aciclovir)
- Tóxico medicamentoso: Inmunosupresores, antibióticos (Imipenem, AnfoB, ..)

DIARREA

Causas:

Acondicionamiento (QT/RT dosis altas)	Primeros 7-10 días post TPH
Infecciosa (25%)	-Bacterias: Clostridium, Pseudomonas, Acinetobacter, Campylobacter jejunii (cultivo) -Virus: Rotavirus, Norovirus, Adenovirus (PCR, ELISA), CMV (histología) - Hongos - Parásitos (Giardia...)
EICH aguda intestinal	Tras el prendimiento
Otros	Intolerancia a la lactosa (por daño epitelial intestinal) Fármacos: Primperan, antibióticos, exceso de magnesio

Cuidados del paciente con diarrea:

- Asegurar un balance hídrico estricto, con registro diario de peso corporal.
- Monitorización de electrolitos (Na, K, Mg, Ca, fósforo), función renal, proteínas
- Modificar la dieta evitando alimentos que estimulan la motilidad intestinal: cafeína, vegetales y frutas cocinadas, lactosa.
- Vigilancia del aspecto de las heces: moco-pus, sangre.. y enviar para estudio microbiológico.
- Monitorizar el área perianal, vigilando la aparición de rotura de barrera cutáneo-mucosa o infección. Insistir en la higiene personal, manteniendo el área perineal seca.
- Insistir a la familia y personal sanitario que atiende al paciente en la necesidad de lavado de manos antes y después de visitar al paciente.

NUTRICIÓN

Durante el TPH generalmente se producen una serie de **circunstancias que disminuyen la ingesta nutricional** y en ocasiones se requiere Nutrición parenteral total (NPT, NPO):

- Nauseas-vómitos provocados por el acondicionamiento
- Mucositis oral- enteral
- Problemas dentales-periodontales
- Alteración del gusto
- Boca seca
- Gastroenteritis infecciosa
- EICH aguda
- Distress físico por otras complicaciones
- Ansiedad
- Falta de apetencia por la comida hospitalaria

Medidas que pueden mejorar la ingesta nutricional:

- Ofrecer comida en pequeñas cantidades y de forma frecuente, con un menú amplio dentro de lo posible, en una dieta baja en gérmenes.
- Informar al paciente de qué alimentos pueden aumentar la irritación intestinal, para que los eviten (comidas especiadas, salsas..)
- Ofrecer bebidas “energéticas” (altas en calorías)
- Higiene oral adecuada
- Saliva artificial

Nutrición Parenteral total (NPT, NPO):

- Criterios para indicar la NPT: malnutrición severa al ingreso; imposibilidad o contraindicación para la ingesta (mucositis, gastroenteritis); ingesta mínima durante al menos 7-10 días; pérdida de peso >10% desde el ingreso.
- La NPT no impide que el paciente tome pequeñas cantidades de alimento si le apetece y es capaz.
- Problemas de la NPT: Deprime el apetito; sobrecarga de fluidos; favorece la infección del catéter por ciertos gérmenes (como p.e. *Candida parapsilopsis*); hiperglucemias; alteraciones leves-moderadas del enzimograma hepático.

BIBLIOGRAFÍA

“Manual de Transplante Hematopoyético”

E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010.

“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica”

C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009.

“Hematopoietic Stem Cell Transplantation”

The EBMT Handbook, 5ª Edición, 2008.

“Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation”

AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

“The BMT data Book”

K Atkinson. Cambridge Edition, 2006.

“Concise Manual of Hematology and Oncology”

DP Berger, M Engelhardt, H HensB, R Meterslmann. Ediciones Springer, 2008.

“Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections”.

IDSA (Infectious Diseases Society of America) guidelines. www.idsociety.org

NP O’Grady. Clinical Infectious Diseases, 2011. Vol 52, Mayo.

“Management of occlusion and thromboses associated with long-term indwelling central venous catheters”. JL Baskin. The Lancet, 2009. Vol 374: 159.

“Recomendaciones en el manejo de la mucositis e infecciones orales en pacientes oncológicos y cuidados de la boca en el transplante de progenitores hematopoyéticos.” National Cancer Institute, www.cancer.org

“Alteraciones de la boca en el paciente oncológico” Documento hospitalario, 2010.

Mª Jesús Vidal a, Maite Mosquera a, Belén Irastorza b, Sº Hematología a, Sº Farmacia b Hospital Donostia.

Guía de Cuidados Paliativos de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

Página web del Grupo Español de Transplante Hematopoyético: www.geth.es

CAPÍTULO 8

CATÉTER PERIFÉRICO Y CATÉTER VENOSO CENTRAL

Dra. Marlene González Vivas
ATS/DUE

-
1. Introducción
 2. Catéter Venoso Periférico
 3. Recomendaciones CDC
 4. Catéter Venoso periférico de línea media
 5. Complicaciones de los CVP
 6. Catéter Venoso Central
 7. Reservorio
 8. Vía central externa Yugular y Subclavia
 9. PICC
 10. Síndrome de Pinch-off
 11. Bibliografía
-

INTRODUCCIÓN

En nuestra práctica clínica diaria el uso de catéteres bien sean periféricos o centrales se hacen imprescindibles para la administración de todo tipo de medicamentos, transfusión de hemoderivados, trasplantes hematopoyéticos, extracciones frecuentes de sangre etc.

La inserción de los diferentes tipos de catéteres es quizás uno de los procedimientos que más realizamos como profesionales de enfermería en todos los niveles de atención, no solo en el ámbito hospitalario; en las últimas décadas también para tratamiento endovenoso ambulatorio y domiciliario.

Es Enfermería la responsable del uso y mantenimiento de todo tipo de catéteres y de la prevención de riesgos y complicaciones, así como educar al paciente sobre el cuidado de su vía.

Cuando hablamos del manejo y mantenimiento de accesos vasculares estamos hablando también de Terapia Intravenosa.

Definimos Terapia intravenosa (TIV):

- Forma de administración de fluidos y sustancias por vía parenteral.
- Con fines diagnósticos y/o terapéuticos.
- Directamente en una vena a través de una aguja o tubo (vía venosa periférica o vía venosa central).
- Acceso más rápido y directo al torrente sanguíneo para suministrar líquidos y medicamentos.

Breve antecedente histórico de la inyección iv:

- Descubierta en el s. XVII (fines experimentales)
- En 1628 descubrimiento de la circulación de la sangre (William Harvey 1578-1657)
- La primera transfusión de sangre entre humanos en 1818
- Hasta final del s. XIX y a lo largo del s. XX se desarrolló la TIV. Basada en nociones idóneas de asepsia y microbiología.
- En 1959 se describió el procedimiento del uso de la vena cava superior para infusión de altas concentraciones de glucosa (Francis Moore).

La TIV: es un procedimiento enfermero reflejado en la Clasificación de Intervenciones de Enfermería (NIC).

Actividad que más realiza enfermería en los diferentes niveles asistenciales (hospital, domicilio).

Implica la correcta administración de las soluciones o fármacos prescritos por el médico.

Aplicando cuidados de calidad sobre el punto de inserción, la piel, el catéter, y sobre los equipos de infusión, pueden reducirse considerablemente las complicaciones asociadas a la TIV. En la clínica actual la es imprescindible el uso de este recurso terapéutico.

Como profesionales debemos formarnos y actualizarnos en nuevos conceptos basados en las mejores evidencias disponibles, para la mejora de los cuidados enfermeros.

Principio básico de la TIV.

- “La preservación del **capital venoso** del paciente y el uso racional de su anatomía vascular”.
- Primer cuidado enfermero será utilizar el siguiente criterio de selección del acceso venoso: **siempre el menor necesario**, en relación con las sustancias que precise el paciente.

Cuándo se utiliza:

- Cuando no es posible la vía oral.
- Cuando se requieren efectos inmediatos.
- Cuando las sustancias imprescindibles para la vida no se pueden realizar por otro medio.

Qué se entiende por “Capital Venoso”

- Conjunto de todos los vasos del sistema circulatorio venoso.
- Potencialmente utilizables con fines terapéuticos y/o diagnósticos.
- Con unas características muy especiales.

Característica del “Capital Venoso”.

- No es ilimitado.
- No admite punciones repetidas sin deteriorarse.
- No es reemplazable.
- Su estado influye en la calidad de vida del paciente.
- Es UNO y para toda la vida.

La “Gestión del capital venoso” es un nuevo concepto en la atención integral del paciente que recibe terapia intravenosa. La universalización del uso de la vía venosa como medio para administrar líquidos, electrolitos, medicamentos etc, hace necesario llamar la atención de todos los profesionales implicados en dicha terapia iv. desde la prescripción hasta la administración sobre este nuevo concepto. Se basa en la necesidad de administrar de manera adecuada los recursos vasculares del paciente, a fin de garantizar su integridad y disponibilidad futura.

Cómo se administra la TIV.

- **Forma directa o bolo:**

- Solo o diluido (solución fisiológica y en jeringa)
- De acción inmediata.
- Posibilidad de reacciones adversas que amenazan la vida del paciente como anafilaxia o arritmias cardíacas.
- Riesgo de mayor lesión de la vena.
- Por lo general su uso no es de elección por las posibles complicaciones.

- **Forma intermitente:**

- Esta forma se usa para la perfusión de disoluciones acuosas de algún soluto es decir, el resultado de diluir un soluto en agua. El soluto será la siempre la sustancia que va a ser disuelta en el diluyente.
- Canalización de una vía venosa que se conecta a un sistema de goteo administrando sustancias diluidas como antibióticos, analgesia etc.
- Se obtiene el efecto deseado del fármaco disminuyendo posible toxicidad y riesgo de irritación para el vaso sanguíneo. Proporciona mayor confort al paciente, siempre que se asegure la permeabilidad de la vía.

- **Forma continua:**

- A través de un catéter intravenoso y sistema de goteo.
- Medicamentos que precisan mayor dilución para hidratación y nutrición con grandes volúmenes o para transfundir sangre o hemoderivados.
- Este sistema permite niveles constantes del fármaco en sangre.
- Reposición de líquidos, electrolitos, sustancias que mejoren situación clínica del paciente (control dolor).

Vías de Acceso:

La selección de la vía venosa y del método para el tratamiento, dependen del objetivo terapéutico, duración y tipo de fármaco, también del diagnóstico del paciente, edad, estado de salud y las características de las venas, (lateralidad: diestro, zurdo..)

Teniendo en cuenta la localización anatómica del catéter utilizado:

- Catéter venoso periférico (CVP).
- Midline o línea media.
- Catéter Venoso Central (CVC).

CATÉTER VENOSO PERIFÉRICO (CVP)

El abordaje se realiza con cánula o catéter corto de menos de 7cm. insertado por venopunción percutánea en una vena de la mano o del antebrazo, son los dispositivos más utilizados en la administración ev.

Su uso está recomendado cuando el tratamiento no supera los 6 días, y las sustancias a infundir no son vesicantes o hiperosmolares.

La vía periférica es de fácil acceso, suele dar pocas complicaciones, siempre que se respete el capital venoso periférico y la práctica se atenga a las normas dadas por los organismos competentes.

Consideraciones:

- Pueden ser necesarias venopunciones repetidas para mantener el acceso venoso.
- La extravasación, la flebitis o la coagulación del catéter pueden ser causa de interrupción del tratamiento.
- La permanencia y los tipos de fármacos que se pueden administrar son limitados.

Profesional enfermero/a:

- Máximo responsable de la administración de tratamientos prescritos.
- Debemos disponer de conocimientos y criterios adecuados sobre los cuidados de los CVP.
- Extremar las precauciones de posibles complicaciones que reducen la durabilidad de la vía canalizada y de la eficacia del tratamiento.
- Asistencia de calidad y bienestar del paciente que recibe tratamiento iv.

La práctica profesional se debe basar en los criterios científicos consensuados y aceptados.

Recomendaciones CDC (Centers for disease Control and Prevention) principal referencia internacional y su cumplimiento es obligado para prevenir complicaciones potenciales asociadas al uso de catéteres venosos.

RECOMENDACIONES CDC	
CATEGORÍA	SIGNIFICACIÓN
IA	Fuertemente recomendado para la implantación y fuertemente sustentado por estudios experimentales, clínicos o epidemiológicos bien diseñados.
IB	Fuertemente recomendado para la implantación y sustentado por algunos estudios experimentales, clínicos o epidemiológicos, así como por un sólido razonamiento teórico.
IC	Requerido por las reglamentaciones, normas o estándares estatales o federales de USA (no aplicables aquí)
II	Sugerido para la implantación y sustentado por estudios sugeridos clínicos, epidemiológicos o por algún razonamiento teórico
Sin recomendación	Representa un punto de controversia, donde no hay pruebas suficientes, ni consenso en cuanto a su eficacia.

Recomendaciones clasificadas en grupos:

1. Educación del profesional sanitario.
2. Vigilancia-supervisión del catéter.
3. Técnica aséptica de inserción.
4. Cuidados del lugar de inserción.
5. Selección y sustitución de los catéteres.
6. Sustitución de los sets de administración y de los fluidos parenterales.

Existen publicaciones que desarrollan contenidos de las recomendaciones. (1)

1 - Educación del profesional sanitario:

- Formación continuada y actualización de conocimientos de los profesionales responsables de la inserción y mantenimiento de los catéteres y de las medidas para prevenir las infecciones asociadas. Cat. IA.

2 - Vigilancia-supervisión del catéter:

- Visualizar, palpar con regularidad zona punción a través del apósito u otras manifestaciones que sugieran infección. Cat. IB.
- Advertir al paciente que notifique cualquier anomalía de la zona de punción. Categoría II.
- Registro de fecha de colocación, cambio, retirada y los cambio del apósito. Cat. II.

3 - Técnica aséptica de inserción:

- Higiene adecuada de manos (agua y jabón o con gel de base alcohólica) antes y después de palpar zona de inserción del catéter, insertar o reemplazar el mismo o cambiar apósitos. Cat IA
- No palpar el punto de inserción una vez aplicada la antisepsia a menos que se mantenga la técnica aséptica. Cat. IA.
- El uso de guantes NO exime de la higiene de manos. Cat. IA.
- Mantener técnica aséptica para inserción y cuidados de los catéteres intravasculares. Cat. IA.
- Uso antiséptico en el momento de la inserción y durante los cambios de apósito. (Clorhexidina 2% de preferencia o alcohol 70%) Cat. IA

4 - Cuidados del lugar de inserción del catéter:

- Usar apósitos estériles de gasa o transparentes y semipermeables. Cat. IA. Facilitan la vigilancia y control de las complicaciones.

5 - Selección y sustitución de los catéteres:

- Seleccionar el catéter, la técnica y el sitio de inserción con el menor riesgo de complicaciones teniendo en cuenta el tipo y duración esperada de la terapia iv. Cat.IA
- Retirar todo catéter que no sea necesario. Cat.IA

6 - Sustitución de los sets de administración y fluidos parenterales:

- Cambiarlos al menos cada 72h. A no ser que se haya sospecha o documento infección asociada al catéter. Cat.IA.
- Limpiar las zonas de acceso con alcohol 70% antes de acceder al mismo.Cat.IA.
- Cerrar todas las conexiones del sistema cuando no se estén usando. Cat.IB.

Catéter venoso periférico de línea media (midline):

Descripción:

- De 7 a 20cm de longitud insertado en la fosa antecubital, situándose la punta del catéter en el paquete vascular que se encuentra debajo de la axila (el de mayor longitud) (ver fig. 1)

Permanencia:

- 2 a 4 semanas si no hay complicaciones.

Indicaciones:

- Tratamientos poco irritantes, duración entre 2 y 4 semanas.

Consideraciones:

- Mantienen el acceso sin repetidas venopunciones.
- Requiere vena de gran calibre como basílica o cefálica.
- La presencia de lesiones u otras alteraciones vasculares pueden dificultar la inserción.
- **No** llega a vena cava superior, **no** utilizar como vía venosa central.

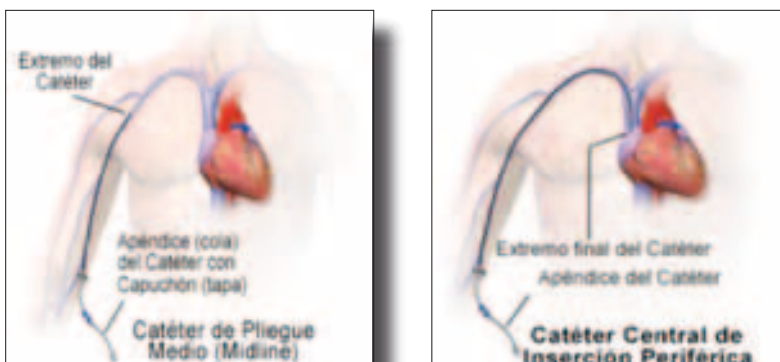


Figura 1

Grosor del catéter:

Siempre el menor necesario

A la hora de elegir el grosor a emplear hay que tener en cuenta que a menor grosor se producirá menor daño de la íntima de la vena y menos riesgos potenciales de producir flebitis mecánica.

Se ha demostrado que no influye el grosor del catéter en un mejor rendimiento ya que a menor grosor, menos longitud, menos zona de resistencia.

A mayor grosor, menos biocompatibilidad por el lumen del catéter, ocupación mayor de la luz de la vena, mayor dureza del material, más longitud de ocupación del sistema vascular, con mas riesgo de lesión de la íntima, mayor riesgo de flebitis mecánica.

Complicaciones de los CVP:

Las complicaciones son sucesos que afectan de forma negativa al enfermo portador de CVP (corto o midline) y que obliga a retirar el catéter. Las más importantes por su frecuencia son la obstrucción, la flebitis y la extravasación del fármaco.

Otras pueden ser la extracción accidental o la rotura del dispositivo.

Obstrucción:

Se presenta de forma brusca o de forma paulatina. Hay interrupción del flujo que administramos de forma continua o es imposible introducir soluciones cuando administramos soluciones de forma intermitente.

La mayoría de las obstrucciones están ocasionadas por la formación local de un trombo. Otras veces por precipitado medicamentoso producido por la mezcla de sustancias incompatibles.

Si la administración de fármacos se realiza adecuadamente se evitará tanto la formación de coágulos como la de precipitados químicos.

En muchas ocasiones se debe a la falta de cuidado por parte del paciente => información inadecuada en relación con los cuidados mínimos que debe tener cuando se infunde por gravedad.

Ofrecer apoyo educativo al paciente autónomo:

Mantener altura adecuada entre la vena canalizada y el envase a infundir, evita el cese de flujo => o reflujo de sangre hacia el sistema de perfusión => coágulo y obstrucción.

Cuando se ha producido la obstrucción hay que retirar el catéter.

Nunca lavar con presión positiva para desobstruir el catéter. Se introduciría el trombo al torrente sanguíneo.

Flebitis:

La flebitis es una de las complicaciones más frecuentemente asociadas al uso de catéteres intravasculares periféricos.

Es un proceso de corta evolución, caracterizado por infiltración de las túnicas del vaso sanguíneo, cursa con dolor, calor y rubor, a veces con la formación de un cordón duro y enrojecido en el trayecto de la vena. (Inflamación de la vena canalizada).

Causas:

Infecciosas, trombóticas, mecánicas o tóxico-farmacológicas. Una valoración continuada e identificar de forma precoz los síntomas ayudan a prevenir estas complicaciones. Hay que instar al paciente a que nos informe ante cualquier molestia.

Generalmente la canalización de CVP es una técnica invasiva sencilla que no entraña riesgo, aunque requiere habilidad y unas medidas asépticas esenciales tanto para la inserción como para la posterior manipulación y cuidado.

Numerosos estudios encuentran diversos factores de riesgo significativo relacionados con la aparición de flebitis:

- ◊ **De origen mecánico** (ubicación anatómica del punto de inserción, técnica de inserción, material y calibre catéter).
- ◊ **De origen infeccioso** (defectuoso lavado de manos, cateterización de urgencia, manipulación excesiva y/o no aséptica del catéter o del equipo de infusión, acumulación de humedad bajo apósito utilizado, tiempo de permanencia).
- ◊ **De origen químico** (sustancias administradas).

Medidas destinadas a evitar flebitis mecánica:

- ◊ **Manipulación** de la vía el menor número de veces posible.
- ◊ Uso de **alargaderas cortas** que distancien la zona de manipulación de la inserción.
- ◊ **Fijación** adecuada del catéter que impida su movimiento dentro de la vena, reduciendo así los micro traumatismos que genera en la túnica íntima del vaso.
- ◊ No colocar la vía en zonas articulares, porque facilita el movimiento del catéter, las paredes del vaso se alterarán con más frecuencia.

En la **flebitis infecciosa** se acepta que el principal origen es la piel del paciente y/o las conexiones, la contaminación de las soluciones de perfusión (menos frecuente), o la infección de focos distantes, las manos del personal sanitario que ejercen de vector.

Los principales gérmenes responsables de las infecciones en orden de frecuencia:

- Staphylococcus epidermidis.
- Staphylococcus aureus.
- Staphylococcus faecalis.
- Candida parapsilosis.

La **contaminación** puede producirse en el mismo momento de la inserción, durante su manipulación por incorrecta técnica aséptica o contaminación de la solución antiséptica. No es exclusivo de los CVP.

Hay tres mecanismos por los que un catéter puede infectarse:

Vía extraluminal: Migración del germen por la superficie externa del catéter desde la piel hasta la fibrina ubicada en su extremo. Los gérmenes más frecuentes forman la flora cutánea.

Vía intraluminal: Solución intravenosa contaminada, lo más habitual es que los gérmenes progresen a través de las llaves de tres pasos, conexiones o válvulas ya infectadas al no haber sido correctamente tratadas.

El último mecanismo: se da cuando el catéter es contaminado de manera secundaria a otros focos de infección que producen bacteriemias.

Todo catéter se comporta como un cuerpo extraño, altera la respuesta inmune local, provocando tras su inserción que se cree una capa de material proteináceo y componentes sanguíneos en su superficie. Este film cubre la porción intravascular del catéter con una capa de fibrina que posteriormente por la segregación plaquetar progresa a la formación de un trombo deformando la luz del vaso sanguíneo.

La lesión de la pared endotelial producida tras la venopunción provoca por sí misma una reacción de estrés vascular que justifica por sí misma la estasis sanguínea en la zona dañada y una reacción inflamatoria.

La incidencia de flebitis disminuye cuando existen equipos de enfermería entrenados para la colocación, mantenimiento y cuidados, sesiones de formación continuados y uso de protocolos consensuados.

Extravasación:

- Def: Instilación de una solución en los tejidos peri vasculares por la interrupción en la continuidad de la vena.
- Supone rotura e inutilización de la vena = **Retirada del catéter**.
- Realizar Prevención.
- Identificar Riesgos: catéter en zonas articulares, fragilidad vascular, sensibilidad alterada, enfermedades vasculares previas, terapias iv. previas.
- Correcta inserción y fijación del catéter: permite identificar signos de eventual extravasación.

Ante sospecha extravasación:

- Interrupción de la infusión.
- Inspección de la zona afectada, valorar presencia de dolor, eritema, inflamación.
- Si fármaco NO irritante: reabsorción con el tiempo.
- Medidas generales conocidas: aspiración con jeringa, elevación miembro que permita reabsorción (a través del sistema sanguíneo, capilar, linfático). No vendaje oclusivo
- La extravasación por citostáticos: instaurar protocolo que corresponde al fármaco, aunque debido a su potencial toxicidad y a la capacidad de producir lesiones titulares importantes la vía periférica no es la correcta opción.

Otras complicaciones:

- Dolor local.
- Hematomas (rotura, desgarro de la vena).
- Punción arterial (proximidad de los vasos).
- Lesión en algún nervio.
- Rotura del dispositivo.
- Extracción accidental.



Diferentes tipos de catéteres periféricos



Calibre del catéter venoso periférico:			
Gauges / Milímetros		Longitud	French
26 G	- 0,7 mm	1,95 cm	1,1 Fr
24 G	- 0,8 mm	2cm	2 Fr
22 G	- 0,9 mm	2,5cm	2,5 Fr
20 G	- 1,1 mm	3,3 cm	3 Fr
18 G	- 1,3 mm	4,5 cm	4 Fr
16 G	- 1,7 mm	5 cm	5 Fr
14 G	- 2, 2mm	5,2 cm	6 Fr

El calibre se mide en Gauges (“calibre” término inglés) para catéter corto, su valor es inversamente proporcional al grosor de la aguja. En French para catéter largos.



Inserción de un catéter periférico

CATÉTER VENOSO CENTRAL

Introducción:

El acceso venoso es una práctica habitual en el tratamiento de los pacientes. La medicina moderna propicia la supervivencia de enfermos crónicos. Enfermos dependientes de terapia iv. prolongados en el tiempo, y por tanto con dependencia de un catéter central de larga duración.

Los accesos vasculares centrales se emplean para administrar toda clase de tratamientos intravenosos como quimioterapia, nutrición parenteral, transfusiones, para la obtención de muestras de sangre etc.

Aunque el catéter venoso central es imprescindible para la realización de los TPH, también supone una fuente de complicaciones como infección y obstrucción (de tipo mecánica o trombótica).

La valoración y el diagnóstico enfermero serán primordiales a la hora de decidir la implantación de un catéter central, así como el diagnóstico médico, el tratamiento y el pronóstico del enfermo.

Tipos de Catéteres Centrales: Los dispositivos para accesos venosos centrales a pesar de su variedad en cuanto tamaño, formas, composición y utilización clínica presentan diversos puntos en común: **una anatomía en común**, diversas modalidades utilizan el acceso por vena yugular o vena subclavia, esta última punción venosa es la más compleja y de ella se pueden derivar complicaciones. Los tipos son:

- Reservoirio subcutáneo.
- Vía central externa yugular y subclavia.
- Catéter central de inserción periférica PICC.

Reservoirio:

El Reservoirio subcutáneo es un sistema totalmente implantable que no precisa de mantenimiento cuando está en reposo. En esta etapa sus cuidados se reducen a la limpieza y comprobación de su buen funcionamiento y heparinización según protocolo establecido.

Definición:

Es un catéter de acceso venoso central de larga duración, introducido con técnica tunelizada. Permite alejar el lugar de inserción a la vena del sitio de salida del catéter, mediante la construcción de un túnel en el tejido celular subcutáneo (Técnica de Seldinger)

Es un catéter de silicona, actualmente también se usan de poliuretano, que se sitúa por debajo del tejido subcutáneo.

El sistema consta de un **portal** (de una o dos luces) o cámara subcutánea cilíndrica que puede ser de titanio, acero inoxidable o poliuretano, con una **membrana autosellante** de silicona comprimida a alta presión, conectada a un catéter de silicona radio-opaco. El catéter discurre por la vena yugular interna o el tronco venoso braquiocefálico. El extremo proximal del catéter se inserta en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha.

La base posee orificios para su fijación sobre el plano muscular por medio de un bolsillo que impide su desplazamiento y facilita su punción a través de la piel con una aguja especial.

La implantación se realiza en quirófano mediante una pequeña intervención bajo anestesia local y sedación (anestesia general en niños).

Se realiza comprobación radiológica tras su implantación.

Zona de colocación habitual: región delto-pectoral, derecha o izquierda a través de las yugulares o venas subclavias.

Otras zonas de acceso: femoral, abdominal o del tronco venoso cefálico.

Objetivos:

- Disponer de un acceso venoso central rápido seguro y eficaz en paciente con árbol vascular deteriorado, en tratamientos prolongados con fines diagnósticos y terapéuticos.
- Reducción de venopunciones traumáticas.
- Evitar / Prevenir la aparición de infecciones, coagulación o daños por extravasación.
- Administración de toda clase de tratamientos intravenosos.
- Mantener en perfecto estado la vía venosa central de larga duración.
- Facilitar tratamiento ambulatorio. Favorecer la comodidad del paciente, así como la calidad de vida.
- Educación sanitaria al paciente y familia acerca del cuidado y conservación del reservorio.

Para acceder al catéter se pincha a través de la piel, y con una aguja o Gripper® específica, recta o angulada. Las rectas se utilizan solo para extracción sanguínea, las anguladas para dejar perfusión continua. Es importante que las agujas sean del grosor y longitud apropiados de 20 G cuando se administran sustancias viscosas y 22 G cuando se administren sustancias más fluidas. A menor grosor mayor duración de la membrana autosellante.

La técnica de punción del sistema siempre será con medidas estériles, se establece una conexión con el exterior a través del subcutáneo y siempre existe riesgo potencial de arrastrar gérmenes desde el exterior.

Ventajas:

Mejora en el aspecto físico. No alteración de su imagen corporal.

Reduce el riesgo de infección, ya que no es un sistema abierto.

Seguridad de tener la vena canalizada.

Permanencia prolongada. (2000 punciones, hasta 5 años de uso).

Cómodo para el enfermo, solo precisa una punción semanal, si el paciente está ingresado.

Inconvenientes:

Hay que pinchar para acceder al reservorio.

No se recomienda para pacientes con elevado soporte hemático o en trasplante de médula ósea.

En prótesis quirúrgicas a veces quedan lesiones de los vasos en el subcutáneo.

Complicaciones:

Existe una estrecha relación entre trombosis e infección. Prevenir la trombosis del catéter y mantener el catéter permeable minimizará las oportunidades de infección.

Trombosis vascular:

Formación de coágulos en el vaso, alrededor del catéter o en la punta. Produce malestar, dolor o inflamación de la zona circundante, distensión venosa en el cuello, hombros o pared torácica e imposibilidad de irrigar el dispositivo. Si persisten los síntomas las medidas son médicas (estudio de contraste por flebografía, terapia trombolítica, anticoagulación...)

Infecciones:

Infección del túnel subcutáneo, con dolor eritema, induración, o secreción purulenta. Pueden ser locales (punto de salida de la aguja), de la bolsa del reservorio o sistémicas.

Son tratadas con éxito con antibióticos, se documentan con hemocultivos. Si no hay éxito => retirada del catéter.

Obstrucción:

Es la complicación mas frecuente, efecto valvular por una cubierta de fibrina alrededor de la punta del catéter (caldo de cultivo de posibles infecciones).

Punta del catéter apoyada en pared de la vena. Infunde pero no refluye.

Ayuda cambiar al paciente de posición, aumentar presión torácica haciéndole toser, o respiraciones profundas.

Si no hay éxito: uso de fibrinolítico por orden médica.

Para deshacer un coágulo no servirá la heparina, ya que esta puede poner en circulación un trombo con riesgo para el paciente.

Embolización del catéter:

Puede migrar a hacia la subclavia o yugular. Hay cambio en la capacidad funcional del dispositivo, se confirma con Rx tórax. Es importante si se administran agentes escleróticos. Embolización significa que un trozo del mismo se ha roto y puede desplazarse hacia aurícula o ventrículo derecho y arteria pulmonar.

Necrosis cutánea:

Con el empleo de agujas Gripper® muy cortas que presionan la piel sobre el portal. Cuando no se cambia la aguja con la frecuencia adecuada, la aguja puede producir escara que necrosa los anejos de la misma.

Técnica inadecuada como sutura encima del portal y Técnica inadecuada de implantación: retirada del catéter.

Tener en cuenta que por la enfermedad el paciente pierde peso dejando el reservorio a la vista.

Rasgado accidental de la membrana y se infunde sustancias vesicantes.

Los catéteres a largo plazo se comportan como una prótesis, una vez colonizados por hongos o estafilococos, con infecciones recurrentes => se recomienda retirar.

Otras complicaciones potenciales de los Reservorios: rechazo al implante, Embolia aérea, hematoma local, perforación venosa, Perforación del miocardio, Arritmia cardíaca, tromboembolia, Desconexión, Sepsis.

Recomendaciones:

- Cambiar el apósito de forma aséptica siempre que esté sucio, mojado o despegado.
- **NO** utilizar jeringas con calibre menor de 10cc. por peligro de rotura de la membrana debido a la presión.
- **NO** realizar movimientos de rotación o inclinación de la aguja durante la cura para evitar erosión o rotura del dispositivo, podría rasgarse la membrana autosellante.
- **No** dejar el sistema sin infundir **más de 5 minutos** por riesgo de obstrucción (sería necesario heparinizar).
- **Impedir** la interacción entre fármacos incompatibles lavando los equipo con suero salino al 0.9%. después de la administración de cada fármaco, o con suero glucosado al 5% cuando proceda. Prevenir precipitados.
- Si sospecha de obstrucción **no forzar** la entrada de fluidos a través del reservorio por riesgo de desconectar el catéter del portal y/o rotura del mismo. Consultar al médico. Consultar protocolos de desobstrucción.
- **Utilizar el Sistema “FLUS” después de hacer una extracción de sangre y siempre que comprobemos la permeabilidad** del reservorio aspirando una cantidad de sangre, lavar con 10ml. de suero fisiológico, para limpiar el interior del catéter de precipitados sanguíneos que darían lugar a láminas de fibrina. Posteriormente heparinizar.
- **Utilizar siempre Presión Positiva** para heparinizar o sellar el Reservorio.

¿Qué es el sistema FLUSS?

La técnica o sistema de FLUSS consiste en el lavado del catéter mediante flujos con la jeringa, que ejerce unas turbulencias dentro del catéter que permitan la limpieza correcta de las paredes de los mismos.

¿Qué es la técnica de presión positiva?

La técnica de presión positiva consiste en la irrigación del catéter con la dosis necesaria de heparina, dejando en la jeringa **siempre** unas décimas de ésta mientras se cierra el clamp. Con esta técnica se evita el reflujo sanguíneo dentro del catéter y la formación de un posible trombo.

Vía central externa yugular y subclavia:

Objetivo: es como el todas las vías centrales.

Disponer de un acceso venoso central rápido seguro y eficaz.

Administración de toda clase de tratamientos intravenosos como quimioterapia, hemoderivados, nutrición parenteral, sueroterapia y otros medicamentos, etc.

Extracción de muestras de sangre.

Se considera CVC cuando el extremo distal del mismo se sitúa en vena cava superior o vena cava inferior.

Por la localización anatómica de la inserción, pueden ser de:

- Implantación torácica y yugular interna.
- Implantación inguinal.
- Implantación abdominal (poco frecuente, acceso habitual agotado).
- Venas de miembros inferiores: safenas

Estos catéteres pueden ser de una, dos, tres y cuatro lúmenes. Según la composición del material con que están fabricados, pueden ser:

- De corta duración: teflón, poliuretano, grados uno y dos.
- Duración media: poliuretano grado tres, poliuretanos siliconados.
- Larga duración: siliconas.

Con técnica de implantación percutánea (técnica Seldinger) implantación por facultativo; son de corto plazo aunque con cuidados adecuados se tiende a prolongar su duración.

Los catéteres venosos centrales son ampliamente usados en la actualidad en un gran número de enfermos y en diferentes situaciones, como nutrición parenteral, quimioterapia, infusión de fluidos etc. En tales situaciones su empleo se hace imprescindible pero su uso no está exento de complicaciones, las más frecuentes como la mayoría de los catéteres son infección, oclusión y trombosis inherentes no solo a los catéteres yugular y subclavia sino al resto de las vías centrales.

La infección es la complicación más importante a pesar del uso de las técnicas asépticas, la mayoría de las veces por *Estafilococo coagulasa negativo*, lo que sugiere más infección primaria que contaminación por vía hemática.

La obstrucción de los catéteres centrales ocurre con una incidencia de 14-36%, puede ser parcial (puede infundir pero no refluye) o completa (no infunde ni refluye).

La obstrucción puede deberse a:

Obstrucciones secundarias a medicación y/o NPT: concentraciones inapropiadas o mezclas incompatibles (p.e. calcio y fosfato: cristales de fosfato cálcico) pueden precipitar en la luz obstruyéndolas. Los PH demasiado acidóticos o alcalinos también favorece la obstrucción. La NPT puede dejar residuos lipídicos que acaben obstruyendo el catéter.

Obstrucción por proceso trombotico: tela de fibrina alrededor del extremo del catéter, coágulo intraluminal, trombosis venosa., estos 3 mecanismos pueden combinarse o pueden ocurrir de forma aislada.

Recomendaciones generales sobre el manejo de catéteres venosos centrales:

- o Manejo por personal entrenado y seguimiento estricto del protocolo de manejo de la unidad.
- o Los catéteres de teflón o poliuretano son más resistentes a la adhesión de microorganismos que los de polivinilo o polietileno.
- o El número de luces debe ser el mínimo requerido para el manejo del paciente, ya que aunque mas luces tiene, más “juego” de uso da, también se multiplican las posibilidades de complicaciones.
- o En los catéteres centrales externos, se prefiere la localización subclavia a la zona yugular por menor incidencia de infecciones y trombosis.
- o Usar sistema de fijación sin suturas para reducir la puerta de entrada de infecciones.

Catéter central de Inserción Periférica PICC

¿Qué es un PICC?

- ◇ Es un catéter central de inserción periférica.
- ◇ Diseñado para obtener acceso periférico fiable a largo y corto plazo al sistema venoso central.
- ◇ Para terapia intravenosa y extracción de muestras de sangre.
- ◇ Una opción más.
- ◇ Inserción por profesionales enfermeros.
- ◇ No precisa quirófano ni pruebas preoperatorias.
- ◇ Puede dar soluciones reales a la necesidad de CVC. en pacientes dependientes de terapia intravenosa prolongada.

Campo enfermero

- ◇ Requiere formación.
- ◇ Conocimiento y destreza relacionada con la técnica de implantación y zonas de inserción (anatomía vascular)
- ◇ Conocimiento del mantenimiento y sus cuidados.
- ◇ Conocer las indicaciones y criterios de elección.
- ◇ Conocimiento de las ventajas, inconvenientes y complicaciones del catéter.

Ventajas

- Seguridad del acceso venoso una vez implantado.
- Asegura la administración del tratamiento y extracciones de muestras de sangre.
- Desaparece el riesgo de extravasación de sustancias necrotrizantes.
- Permite tratamientos sin ingreso.
- Permite tratamientos domiciliarios.

Inconvenientes

- Es un catéter externo.
- Rechazo por problema estético.
- Puede haber desplazamiento exterior del catéter por el punto de inserción

Complicaciones

- Flebitis. Infección asociada a catéter.
- Obstrucción.
- Rotura del catéter.

Destinatarios del PICC

- Población de paciente agudo y crónico con dependencia de un Catéter Venoso Central.
- Con tratamientos intravenosos prolongados o vesicantes.
- Con necesidad de vía venosa por encima de los 6 días según criterio CDC.(Centers for Disease Control and Prevention; 2002).

Tipos según material y duración

- **Corta duración**, inferior a 4 semanas:

Poliuretano grado I » DRUM ® y Cavafix ®. Disponibles de 1 ó 2 lúmenes.

- **Duración intermedia**, Poliuretano grado III, de uno a 6 meses.
- **Larga duración**, Silicona, según consejo fabricantes hasta 6 meses.

Existe experiencia clínica demostrada hasta 2 años.

Son de mayor biocompatibilidad y menor trombogénesis. Disponibles de 1, 2 lúmenes

Todos son radiopacos.

Recomendaciones en paciente hematológico:

- PICC de 2 luces silicona/poliuretano.
- TTO. QT. + Sueroterapia + Antibioterapia + Analítica + Transfundir hemoderivados + NPO.
- PICC de alto flujo **permite** inyección de contraste para TAC.
- PICC de silicona **no permite** inyección de contrastes.

Consideraciones importantes:

- La prescripción de implantación y retirada del PICC es médica.
- Control plaquetas y/o coagulación.
- Tras su implantación precisa control Rx para comprobar que está en vena cava superior.
- Implantación el primer día, antes del ciclo de QT. o tratamientos prolongados y vesicantes.
- Control de implantación y cuidados de mantenimiento con cartilla (vía central).
- Registro de pacientes portadores de PICC.
- Educación al paciente y familiar sobre cuidados del catéter. Capacidad de autocuidado.
- Hoja consentimiento informado.(no contemplada en la legislación Española.)
- Guía recomendaciones para el paciente.

Zonas de implantación:

- Vena cefálica y basílica » por encima o anterior de la flexura de miembros superiores.
- Vena antecubital.
- Vena radial.
- Vena angular y frontal (epicraneales)
- Vena safena (extremidades inferiores, en bebés y neonatos).

Mantenimiento y cuidados del PICC

- La implantación y mantenimiento siempre se hará de forma estéril.
- Cura con apósito transparente cada semana. Heparinización.
- Cura cada 48h/72h con apósito convencional de gasa.
- Cura siempre que esté sucio, mojado o despegado.

Objetivos:

- Mantenerlo permeable y aséptico (según normas CDC).
- Vigilar y mantener la integridad de la piel en zona de punción y alrededor.
- Evitar/prevenir aparición de complicaciones.
- Sujeción correcta del catéter para evitar su desplazamiento.

Tras la implantación del PICC a las 24h/48h es conveniente vigilar la zona de inserción buscando signos de sangrado o hematoma, realizar cura estéril si precisa.

Indicar al paciente los signos que debe comunicar lo antes posible: mal funcionamiento de la perfusión ante determinados movimientos, apósito manchado de sangre, humedecido o despegado, o molestias en la zona del catéter.

Complicaciones post-implantación

- **Flebitis:** en los primeros días de la inserción hay que vigilar la zona de implantación por la posible aparición de signos de flebitis.
- **Flebitis mecánica:** Se produce por mala fijación del catéter y por el grosor excesivo del catéter respecto a la vena. Es más frecuente en la vena cefálica y zonas flebíticas antiguas de otras vías.

Generalmente ocurre durante las primeras 48-72 horas.

- **Obstrucción del catéter. Cuidado extraluminales:**

Punta del catéter intracardiaca (fallo técnico en la implantación).

Actuación: retirarlo los centímetros necesarios para dejarlo en la situación adecuada.

El catéter se sitúa haciendo pared, la punta se pega a la pared del vaso.

Actuación: cambiar de posición al paciente. Aumentar la presión torácica haciendo que el enfermo tosa repetidamente, respire profundamente o hacer fuerza con el abdomen (maniobra de Valsava).

- **Acodamiento del catéter:**

Actuación: si es interna, retirarlo los centímetros necesarios para dejarlo en la situación adecuada. Si es externa posicionar correctamente el catéter.

La no actuación, cuando se sospecha de depósitos de fibrina es la oclusión parcial.

Actuación: Valoración médica previa y pauta de fibrinolíticos profilácticos teniendo en cuenta antecedentes alérgicos del paciente. Irrigar abundantemente siempre que el enfermo no esté sujeto a restricción de volumen, aplicar dosis de urokinasa y dejar en reposo durante 1-2 horas. Aspirar y eliminar. Lavar con suero salino, heparinizar o utilizar catéter.

Los cuidados generales de un PICC son iguales que el de toda vía central:

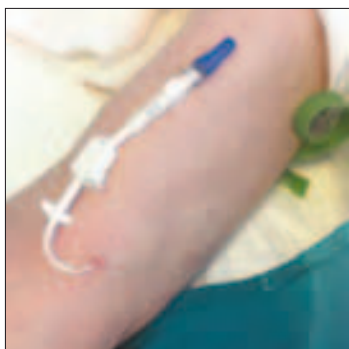
- o Prevenir precipitados de fármacos.
- o Cura estéril según protocolo de la unidad.
- o Extracción de sangre y heparinización según protocolo.
- o Causas de retirada de un catéter.
- o Control Rx Tórax tras implantación.
- o Vigilancia diaria de la zona de punción.
- o Vigilancia de las posibles complicaciones.
- o Técnica de Fluss.
- o Técnica de Presión Positiva.

El PICC tiene la peculiaridad que se corta a medida desde el punto de inserción hasta su sitio final en vena cava superior, por tanto en un catéter de 2 luces no existe luz distal ni proximal, de ahí la importancia de a la hora de hacer extracción de sangre, se paren la infusión de ambas luces y se haga un lavado con 10ml. de suero fisiológico. Realizar extracción de sangre clampando la luz contraria a la de la extracción, para prevenir el reflujo y el riesgo de obstrucción.

En una luz central externa yugular o subclavia es importante saber que una NPO hay que pasarla siempre por la luz distal, la separación entre ambas es de aproximadamente 5cm. lo que significa que la luz proximal se aleja de la vena cava superior.

Lo que **NO SE DEBE HACER** al extraer **SANGRE** de una vía central:

- Retirar las válvulas de seguridad para hacer una extracción.
- Dejar el Luer del catéter manchado de sangre.
- Usar el Fibrilin® para limpiar la sangre después de una extracción. Su uso está descrito para el mantenimiento de la permeabilidad de la vía, por lo que antes de administrarlo será **siempre necesario** realizar un lavado con suero salino 0,9%.
- Hacer la extracción a través de la llave de tres pasos, o en su defecto lavar sin dejar restos de sangre.



Catéter Central de Inserción Periférica Implantado

Antisépticos más utilizados

Características del antiséptico							
Antiséptico	Espectro de acción	Inicio de la actividad	Efecto residual	Acción frente a materia orgánica: sangre, pus, exudado	Seguridad	Toxicidad	Contraindicaciones
Alcohol 70%	Bacterias gram + gram - virus SIDA citomegalovirus	Inmediato	Nulo	Inactivo	Inflamable	Irritante	Herida abierta
Gliconato de clorhexidina 0,05-1%	Bacterias gram + gram - esporas hongos virus	15-30 segundos	6 horas	Activo	A concentraciones de + 4% puede dañar el tejido	No tóxico	No se han descrito
Povidona yodada 10%	Bacterias gram+ gram - hongos virus	2-3 minutos	3 horas	Inactivo	Retrasa el crecimiento del tejido de granulación	Irritación cutánea. Absorción del Yodo a nivel sistémico	Embarazo Recién nacidos (cordón umbilical) Lactantes Personas con alteración tiroidea

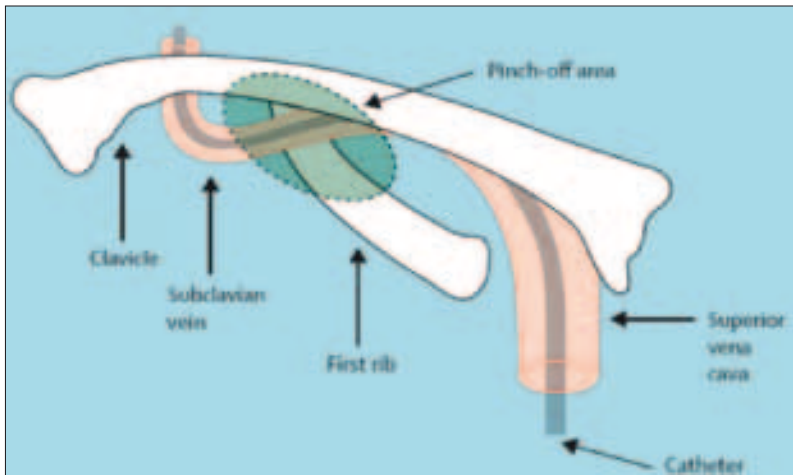
El síndrome de “pinch-off” (SPO) es una complicación mecánica excepcional, que puede presentarse en el reservorio implantados medialmente en la vena subclavia, entre la primera costilla y la clavícula.

El “síndrome de pinch-off “se observa entre un 0,1 – 1 % de todos los catéteres venosos centrales. El ángulo costo clavicular, estrecho en algunas personas y la fricción ósea, favorece la compresión del catéter insertado en subclavia. Se produce como paso previo a la rotura del catéter que se da aproximadamente en el 40% de los casos y puede ser letal para el paciente si se produce una migración del catéter a través del corazón a la arteria pulmonar.

Enfermería debe tener **formación** necesaria para sospechar un pinzamiento lo más tempranamente posible, en el caso de que se produzca compresión en alguno de sus grados:

- Grado 1: cambio abrupto en el curso del catéter sin estrechamiento de la luz.
- Grado 2: estrechamiento de la luz.
- Grado 3: sección completa del catéter.

Debemos informar siempre que no se produzca adecuado retorno de sangre, se de un mal funcionamiento del catéter o aparezca cualquier síntoma clínico por parte del paciente. Precisa control radiológico.



CVC: Síndrome "pinch-off" o de la horquilla clavícula - 1ª costilla



Figura 1

Radiografía de tórax de control, donde se puede observar una curvatura exagerada del catéter a su paso entre la clavícula y la primera costilla.



Figura 2

Síndrome de "pinch-off":
detalle de la compresión del catéter.

Autores:

Navarro F., Bote J., Sánchez A., Marcos A., Perales P., Corcho F., (2005). Imágenes Síndrome de Pinch-Off, 17, 32-33.

BIBLIOGRAFÍA

1 – Guía para la Prevención de Infecciones Relacionadas con Catéteres Intravasculares. Recomendaciones CDC. Presentación de la versión Española 2006.

Carrero Caballero MC. Actualización enfermera en accesos vasculares y terapia intravenosa. Madrid. Difusión Avances de Enfermería. 2008

Carrero Caballero MC. Tratado de Administración parenteral. 2006.

García Velasco S. Actualización de conocimientos en Terapia Intravenosa. ROL de enfermería. iDER.

Corporació Sanitaria Parc Taulí. Falcó Fages J, Mateos A, Gutierrez A, Porras D, García E, Fernández I. Implantación catéter Periférico.

Mico JL, García I., Grupo iNCATiV. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat. Agencia Valenciana de Salut, Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva, Consejo de Enfermería de la comunidad Valenciana. Hospital Arnau de Vilanova. 2009.

Agudelo J F, Aldana N, Catéteres centrales insertados periféricamente Programa antibioterapia ambulatoria . hospital Tobón Uribe. Medellín. 2007.

Forcada Segarra J A, Actualización y formación continuada en prevención de riesgo biológico para enfermer@s. Difusión avances de enfermería. DAE. 2010

Faustes M T, Zapata M A, Anuncibay C, Síndrome de PICH-Off Enfermería: Pieza clave para un diagnóstico precoz. Congreso ETI 2010

Navarro F., Bote J., Sánchez A., Marcos A., Perales P., Corcho F., (2005). Imágenes Síndrome de Pinch-Off, 17, 32-33

CAPÍTULO 9

PRINCIPALES COMPLICACIONES PRECOCES

Dra. María Jesús Vidal Manceñido
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Alteraciones de la boca
 - 1.1. Mucositis
 - 1.2. Xerostomía
 - 1.3. Hemorragia
 - 1.4. Infección
 2. Infecciones sistémicas
 3. Enfermedad Venoclusiva hepática
 4. Cistitis hemorrágica
 5. Otras
 6. Bibliografía
-

ALTERACIONES DE LA BOCA (*anexo-6-1*)

MUCOSITIS (*anexo-6-2*)

Inflamación de la mucosa oral secundaria a tratamiento con quimio y/o radioterapia, que se manifiesta como eritema de la mucosa con sensación de quemazón, placas blanquecinas por desvitalización del epitelio y/o úlceras confluentes y dolorosas, que producen disfgia.

Puede exacerbarse por factores locales como mala higiene, y patología dental- periodontal.

La mucositis erosiva puede ser fuente de hemorragia, de infecciones locales (sobretudo candidiásicas y herpéticas) y sepsis.

Tratamiento mucositis:

Dieta	Blanda, evitando ácidos, salados o comidas secas
Higiene oral básica	<p>-<u>Cepillado dental suave</u> no traumático, con cepillos pediátricos o de cerdas de nylon de 2-3 hileras.</p> <p>-<u>Enjuagues con solución salina</u> (3-4 veces al día):</p> <ul style="list-style-type: none">• Suero salino 0.9% ó• S.salino 0,9% (4 partes) + Suero bicarbonato 1 molar (1 parte) ó• En 1 litro de agua: 1 cucharadita de sal común y 1-2 cucharaditas de bicarbonato. <p>-<u>Enjuague o limpieza desbridante</u> -Mezclar a partes iguales agua oxigenada 3% (= 10 volúmenes) con agua.</p> <p>Usar de forma aislada para retirar costras hemorrágicas.</p>
Agentes que recubren la mucosa	<p>Gelclair[®] (colutorio), Gum-aftamed[®] (colutorio, gel, spray), Aloclair Plus[®] (gel, spray, colutorio), Aftex[®] (gel, spray, colutorio):</p> <ul style="list-style-type: none">• 3 veces /día, 30-60 minutos antes de comer o beber.
Analgesia tópica focal	Lidocaína viscosa 2%: toques en las lesiones.
Analgesia tópica ampliada	<p>“Lidocaína compuesta suspensión bucal”: fórmula magistral elaborada por la farmacia del Hospital: Lidocaína CIH 1% + Difenhidramina CIH 0.25% + Hidróxido de aluminio 7%.</p> <p>Enjuagues (10-15 mL aproximadamente), cada 4-6 horas</p> <p>Agitar enérgicamente antes de usar.</p> <p>Utilizarlo después de las comidas, con la boca limpia.</p> <p>No se recomienda tragar, a menos que el médico lo especifique por afectación de faringe y esófago. Dosis para tragar: 5 mL/ dosis;</p> <p>No se debe masticar ni beber mientras se tenga adormecida la boca después de utilizarlo. Se aconseja esperar aproximadamente 20-30 minutos.</p>
Analgesia sistémica	La analgesia parenteral sistémica de elección son los opioides .

XEROSTOMÍA

Sequedad de boca, con sensación molesta y de tener saliva gruesa, que le limita tragar y en ocasiones hablar. Se acompaña frecuentemente de alteración del gusto (disgeusia).

La falta de saliva aumenta la aparición de ulceraciones, de infecciones locales (candidias y herpes) y dificulta la alimentación.

Tratamiento xerostomía:

Higiene oral básica	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Cepillado dental suave</u> no traumático, con cepillos pediátricos o de cerdas de nylon de 2-3 hileras. - <u>Enjuagues con solución salina</u> (3-4 veces al día): <ul style="list-style-type: none"> - Suero salino 0.9% ó - S.salino 0,9% (4 partes) + Suero bicarbonato 1 molar (1 parte) ó - En 1 litro de agua: 1 cucharadita de sal común y 1-2 cucharaditas de bicarbonato.
Sustitutos salivales	<ul style="list-style-type: none"> - Ingesta repetida de agua y agua pulverizada. - Bucohidrat[®] aerosol (frasco pulverizador de 60 mL): 4-6 veces al día.
Estimuladores de la saliva	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Naturales</u>: chupar caramelos de vitamina C, hielo aromatizado, chicle sin azúcar, piña natural. - <u>Farmacológicos</u>: <ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpina (Salagen[®] ; comp 5 mg): 5-10 mg/8 horas. <p>Indicaciones: xerostomía grave post irradiación de cabeza-cuello. Como efectos secundarios deben tenerse en cuenta la sudoración, rinitis y molestias digestivas. Está contraindicado en pacientes con asma no controlado, HTA, tratamiento con beta-bloqueantes, presencia de ulcus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorbitol (Secrecime[®], comp): disolver los comprimidos lentamente en la boca. Máximo 16 comp/ día.
Enjuagues analgésicos (en caso de dolor)	<p>Analgesia tópica ampliada con "Lidocaína compuesta suspensión bucal" (ver mucositis).</p>

HEMORRAGIA

Higiene oral básica	<ul style="list-style-type: none">- <u>Cepillado dental suave</u> no traumático, con cepillos pediátricos o de cerdas de nylon de 2-3 hileras.- <u>Enjuagues con solución salina</u> (3-4 veces al día):<ul style="list-style-type: none">- Suero salino 0.9% ó- S.salino 0,9% (4 partes) + Suero bicarbonato 1 molar (1 parte) ó- En 1 litro de agua: 1 cucharadita de sal común y 1-2 cucharaditas de bicarbonato.- <u>Enjuague o limpieza desbridante</u>:<ul style="list-style-type: none">- Mezclar a partes iguales agua oxigenada 3% (= 10 volúmenes) con agua. <p>Usar de forma aislada para retirar costras hemorrágicas.</p>
Agentes hemostáticos locales	<ul style="list-style-type: none">- Enjuagues con ac. Aminocaproico (Caproamín[®]) o Tranexámino (Amchafibrín[®])

INFECCIONES

• **CANDIDIASIS**

La micosis candidiásica de la boca es la infección más frecuente, sobretodo en pacientes con mucositis. Puede presentarse de dos formas: la clásica pseudomembranosa en la que aparecen placas blancas sobrelevadas y la de tipo atrófico, que se caracteriza por eritema acompañado generalmente de queilitis angular (fisuras dolorosas en los extremos de la boca).

Tratamiento: Enjuagues con Mycostatín[®] cada 6-8 horas durante 10 días y/o Fluconazol oral: 200 mg de carga, seguidos de 100-200 mg diarios durante 7-10 días.

• **VIRUS HERPES**

Generalmente cursa con vesículas arracimadas, aunque a veces pueden no ser evidentes por lo que hay que sospecharla en casos de erosiones ó vesículas excepcionalmente dolorosas, sobretodo si no hay candidiasis aparente.

Tratamiento: Aciclovir (comprimidos o solución): 400 mg cada 6-8 horas.

• **INFECCIONES BACTERIANAS**

Generalmente estreptocóccicas.

Tratamiento: Enjuagues antisépticos: clorhexidina al 0,1-0,2% o con agua oxigenada al 1,5%.

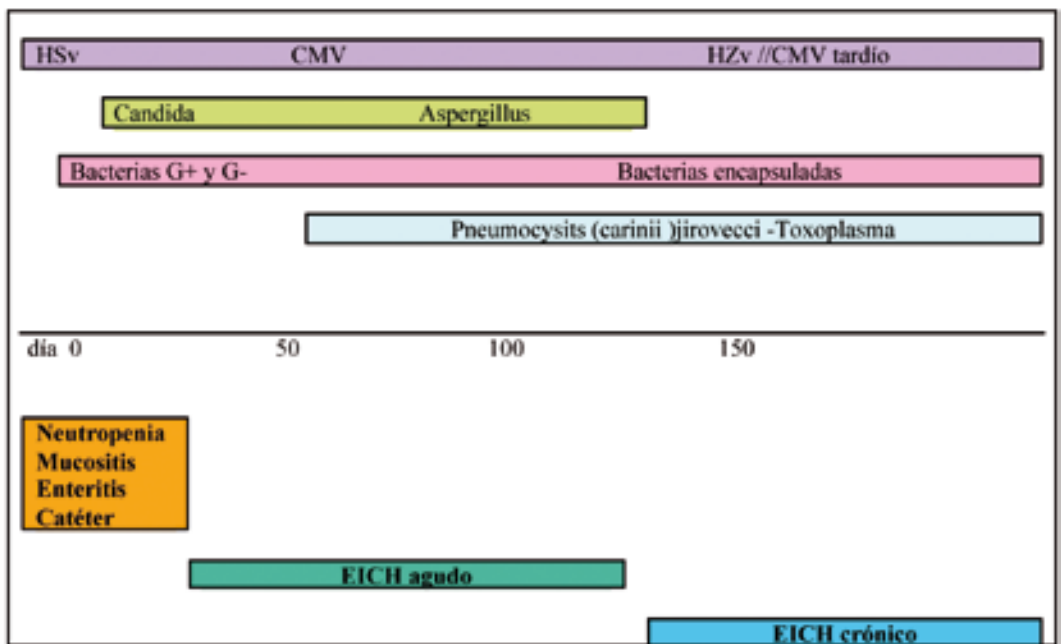
COMPLICACIONES INFECCIOSAS

La infección es una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes transplantados, debido a una serie de factores que reducen la inmunidad del huésped haciéndolo más susceptible a las infecciones: neutropenia, la alteración de la inmunidad linfocitaria celular y humoral (linfocitos B y T) y la rotura de la barrera mucocutánea (mucositis, enteritis, vías centrales...)

Esto es especialmente importante en el caso del trasplante alogénico en el que el tratamiento inmunosupresor profiláctico frente a EICH así como la propia EICH, prolongan y hacen más intensa la inmunosupresión y por lo tanto que la infección en fases tardías del trasplante por gérmenes oportunistas y reactivaciones virales sea más frecuente.

Figura 1

Riesgo infeccioso y factores de riesgo



Virus: HSv- virus Herpes simple; HZv- virus Herpes zoster; CMV- Citomegalovirus

Hongos: Cándidas, Aspergillus

Bacterias: (G+): gram positivas; (G-): gram negativas (BGN)

Bacterias encapsuladas: *Pneumococo*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*

La fiebre (pirexia) puede ser el primer signo de una infección severa, sin embargo la ausencia de fiebre no excluye infección y por otro lado, hay una serie de circunstancias no infecciosas durante el trasplante que pueden provocar fiebre (p.e. el tratamiento de acondicionamiento, la radioterapia, infusión de células madre, EICH agudo, progresión de la enfermedad...)

MÉTODOS PARA PREVENIR LA INFECCIÓN

Hay 3 pilares básicos sobre los que actuar:

- **PREVENCIÓN DE MICROORGANISMOS EXOGENOS** (ambiental y entorno personal, comida y bebida): especialmente importante durante la fase hospitalaria.

El paciente debería permanecer en una habitación individual con las pertenencias justas para el día a día, evitando acúmulo de cosas que puedan dificultar la limpieza o el trabajo del personal sanitario.

Limpieza y desinfección frecuente de superficies, equipos y suelos.

El aire filtrado a través de filtros HEPA o de flujo laminar, que son filtros de alta eficacia (poros de 0,3 micras; eficacia del 99,9%) que evitan la entrada de esporas de hongos ambientales y otros gérmenes (bacterias o virus estacionales) que a veces van vehiculizados a través de motas de polvo.

Cuando el paciente deba salir del aislamiento por cualquier motivo (generalmente para realización de pruebas radiológicas) durante la fase de neutropenia, llevará una mascarilla de filtrado de partículas de alta eficacia.

Evitar flores y plantas: tienen gran cantidad de esporas de hongos, y el agua de los floreros se coloniza con facilidad por BGN ambientales, como la *Pseudomonas*.

El lavado de manos/desinfección con antiséptico del personal sanitario y familiares es una de las medidas más eficaces en la transmisión de infecciones de gérmenes que se vehiculizan fácilmente a través de objetos en contacto con las manos (manillas de puertas, mando de la tele y otros dispositivos móviles...) como por ejemplo el Norovirus (que es una causa frecuente de gastroenteritis).

Otras medidas de vestuario que ayudan a prevenir la transmisión de infecciones son el uso de bata estéril, mascarilla, calzas y uso guantes (tras lavado y desinfección de manos).

Es importante que los trabajadores que están en contacto directo con el paciente, así como los familiares, no tengan signos de infección, como por ejemplo lesiones herpéticas, dolor de garganta, diarrea (con/sin vómitos), infección respiratoria...

Generalmente se restringen las visitas de niños por este motivo.

Se recomienda la vacunación de la gripe estacional a familiares y trabajadores sanitarios en contacto con el paciente.

La dieta del paciente debe ser baja en gérmenes, excluyendo leche y yogurt no pasteurizados, quesos frescos o con hongos, frutas y vegetales frescos (incluido zumos frescos), huevos poco cocinados, crustáceos, especias no cocinadas, nueces y semillas no cocinadas, "tele-comida".

El agua de consumo debe ser filtrada o embotellada y el resto de las bebidas (zumos, refrescos) embotellados.

> CULTIVOS DE VIGILANCIA

Durante la fase de aplasia y aislamiento, es útil la realización de cultivos periódicos de vigilancia para detectar la colonización del paciente por gérmenes que posteriormente le puedan provocar infección, y que nos ayuden a orientar el tratamiento antibiótico en caso de que la haga.

Los cultivos más habituales son los hemocultivos de catéter, coprocultivo de rastreo de hongos, frotis nasal (para detección de colonización por *Aspergillus*), antigenemia de *Aspergillus* y cultivos de cualquier localización donde exista una lesión cutánea, urocultivo en caso de sondaje.

Son importantes los cultivos del aire ambiental para objetivar un buen funcionamiento de los filtros y del agua de baño-ducha para descartar colonización por gérmenes que crecen bien en estos lugares (*Legionella*, Bacilos gram negativos (BGN) como la *Pseudomonas* y *E.Coli*).

Además en el trasplante alogénico, durante las fases tardías del trasplante, una vez superada la aplasia, y mientras dure la inmunosupresión, se realizan de forma uni o bisemanal vigilancia de reactivación de Citomegalovirus (CMV) y antigenemia de *aspergillus*. (**anexo-13**)

> QUIMIOPROFILAXIS e INMUNIZACIÓN

Como se ve en la figura 1, el riesgo de infecciones del paciente transplantado cambia a lo largo del tiempo. En el autotransplante la recuperación de la inmunidad humoral y celular es prácticamente completa a los seis meses postrasplante mientras que en el trasplante alogénico la inmunosupresión es más profunda (perdiéndose inmunizaciones previas del paciente) y más prolongada dependiendo de la duración del tratamiento inmunosupresor y de la aparición de EICH.

Durante la fase precoz (aplasia), se realiza descontaminación mucocutánea con clorhexidina acuosa y pomada antibacteriana en orificios, así mismo puede realizarse descontaminación intestinal con Ciprofloxacino y profilaxis anticandidiásica con Fluconazol.

Una vez superada la fase de neutropenia y mientras dure la inmunosupresión (6 meses después de finalizar el tratamiento inmunosupresor) se usa profilaxis antiviral Herpes (HS,HZ) con aciclovir y profilaxis anti *Pneumocystis* con cotrimoxazol (Septrim), atovaquona, dapsona o pentamidina (el cotrimoxazol también sirve de profilaxis frente a *Toxoplasma* y algunas bacterias encapsuladas como el *Pneumococo*).

En casos de EICH se recomienda además profilaxis frente a hongos filamentosos (sobre todo *Aspergillus*) con voriconazol, posaconazol o itraconazol solución.

En los trasplantes alogénicos, una vez recuperada la inmunidad humoral y celular hay que revacunar al paciente según calendario vacunal para pacientes transplantados. (**anexo-15**)

Se recomienda así mismo vacunación de gripe estacional a partir del 4-6 mes post-trasplante.

ENFERMEDAD VENOOCCLUSIVA HEPÁTICA (EVOH. VOD)

También llamado Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) del hígado, consiste en serie de signos y síntomas que aparecen tras el trasplante como consecuencia de la toxicidad hepática del acondicionamiento que produce una oclusión de las vénulas intrahepáticas

Se caracteriza por ictericia cutaneo-mucosa, hepatomegalia y/ dolor en hipocondrio derecho y aumento de peso por retención hídrica por dificultad en la excreción renal de sodio (no debida a aporte excesivo), junto con edemas y/o ascitis. En casos graves se produce además una trombopenia refractaria a transfusión de plaquetas, derrame pleural +/- infiltrados pulmonares, fallo multiorgánico progresivo (renal, cardíaco, pulmonar) con encefalopatía y muerte.

Generalmente aparece en las 2-3 primeras semanas post-TPH, aunque se pueden ver formas tardías hasta 4-5 semanas post- trasplante (1/3 de los casos se ven tras el alta).

La incidencia es variable, pero oscila entre el 8% en aloTPH y 3% en autoTPH y supone la causa de la muerte del 1-3% de todos los TPH.

El diagnóstico diferencial incluye: infecciones (colangitis, hepatitis virales o fúngicas), EICH agudo, toxicidad medicamentosa (Ciclosporina, antifúngicos “azoles”, nutrición parenteral,..), sobrecarga venosa/aumento de la volemia (pericarditis, fallo cardíaco, sobrecarga hídrica, insuficiencia renal), otras (ascitis quillosa, infiltración hepática por tumor de base..)

La **prevención** de la EVOH consiste en evitar, dentro de lo posible, factores de riesgo (**anexo-7**). Existen una serie de fármacos que parece que son útiles en la prevención: Heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis bajas (Clexante ^R, Dalteparina ^R), Acido ursodeoxicólico (Ursocol ^R), Defibrotide.

Tratamiento EVOH:

Sintomático	-Restricción hidrosalina -Diruéticos -Mantenimiento de la volemia y la perfusión renal con albúmina, expansores del plasma y mantenimiento del Hto>30%. -Otras medidas: dopamina, analgesia, drenaje (toracocentesis, paracentesis), hemodiálisis, ventilación mecánica...
Específico	Defibrotide Otros: Antitrombina III; r-TPA (fibrinolítico)

CISTITIS HEMORRÁGICA

Causas:

- Toxicidad directa del acondicionamiento sobre el urotelio (generalmente por Ciclofosfamida, Ifosfamida, y la combinación de Busulfan-Ciclofosfamida ; otros menos frecuentes son el etopósido y la Irradiación corporal total).
Suele aparecer unos días después de recibir la QT.
- Infecciones virales: generalmente por poliomavirus BK y JC, menos frecuentemente por Adenovirus 11 y de forma excepcional por Citomegalovirus.

La cistitis hemorrágica por virus suele aparecer a partir del día +30 y depende del grado de inmunosupresión del paciente.

Sintomatología: hematuria, dolor, polaquiuria.

Prevención: Hiperhidratación (3 litros /m²); Mesna R (si ciclofosfamida o ifosfamida)

Tratamiento:

- Forzar diuresis y lavados vesicales con suero salino (a veces con albúmina o con prostaglandinas), para reducir la formación de coágulos que puedan provocar obstrucción uretral.
- Soporte plaquetario (Mantener las plaquetas > 50.000). Contraindicados los antifibrinolíticos (amchafibrin, caproamin) por riesgo de coágulos.
- En cistitis hemorrágica vírica, además tratamiento antivírico con Cidofovir (virus BK, Adenovirus) o Ribavirina (Adenovirus)
- Otros tratamientos: estrógenos orales, oxígeno hiperbárico; lavados vesicales con albúmina o prostaglandinas).
- En casos refractarios a medidas médicas: embolización de arterias vesicales, cistostomía suprapúbica, nefrostomía....

SÍNDROME DE PRENDIMIENTO

Cuadro clínico que se desarrolla en las 72 horas del inicio de recuperación de los neutrófilos, y que cursa con fiebre elevada no infecciosa, rash cutáneo afectando a >25% de la superficie corporal e infiltrados pulmonares o hipoxia (no atribuible a sobrecarga de volumen, fallo cardíaco o TEP).

Menos frecuentemente pueden observarse diarrea, ganancia de peso y disfunción renal, hepática y del SNC.

La **incidencia** es de un 5-25% tras autoTPH y alrededor de un 10% tras alo TPH (generalmente de intensidad reducida), y parece deberse a una liberación de citokinas por parte de los tejidos dañados durante el acondicionamiento, influenciada por la recuperación neutrofilica.

El **tratamiento** es con Metilprednisolona (Urbasón[®]), con lo que se recupera el 80% de los casos.

OTRAS COMPLICACIONES

Hemorragia alveolar difusa: probablemente en relación con una infección pulmonar subyacente. La incidencia es del 1-5% en auto y 3-7% en alo TPH. Alta mortalidad.

Neumonía idiopática: Fiebre, tos seca, infiltrados alveolares o intersticiales pulmonares con hipoxemia, en los que se descarta la causa infecciosa, o hemorrágica.

Muy raros en autoTPH, la incidencia en alo <10%. Tratamiento de soporte. Alta mortalidad.

Microangiopatía trombótica: Síndrome hemolítico-urémico (SHU) y púrpura trombótica trombopática (PTT). Incidencia menor del 4% en auto y hasta el 15% en aloTPH.

BIBLIOGRAFÍA

“Manual de Transplante Hematopoyético”

E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010.

“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica”

C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009.

“Hematopoietic Stem Cell Transplantation”

The EBMT Handbook, 5ª Edición, 2008.

“Practical Hematopoyetic Stem Cell Transplantation”

AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

“The BMT data Book”

K Atkinson. Cambridge Edition, 2006.

“Concise Manual of Hematology and Oncology”

DP Berger, M Engelhardt, H HensB, R Meterslmann. Ediciones Springer, 2008.

“Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections”.

IDSA (Infectious Diseases Society of America) guidelines. www.idsociety.org

NP O’Grady. Clinical Infectious Diseases, 2011. Vol 52, Mayo.

“Management of occlusion and thromboses associated with long-term indwelling central venous catheters”. JL Baskin. The Lancet, 2009. Vol 374: 159.

“Recomendaciones en el manejo de la mucositis e infecciones orales en pacientes oncológicos y cuidados de la boca en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.” National Cancer Institute, www.cancer.org

“Alteraciones de la boca en el paciente oncológico” Documento hospitalario, 2010.

Mª Jesús Vidal a, Maite Mosquera a, Belén Irastorza b, Sº Hematología a, Sº Farmacia b Hospital Donostia.

Guía de Cuidados Paliativos de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

Página web del Grupo Español de Transplante Hematopoyético: www.geth.es

CAPÍTULO 10

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA Y CRÓNICA

Dra. María Jesús Vidal Manceñido
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Tipos, sintomatología y consecuencias
 2. Bibliografía
-

La Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) es la complicación más frecuente tras el TPH alogénico, a pesar del tratamiento inmunosupresor profiláctico y a pesar de identidad HLA, y es consecuencia de interacciones entre antígenos del receptor (paciente) y Linfocitos T maduros del donante, dando lugar a una liberación de citokinas que terminan dañando órganos diana.

Clásicamente la EICH se dividía en aguda o crónica según el momento de aparición (antes o después de los 100 primeros días post trasplante), pero hoy en día con las diferentes intensidades de los acondicionamientos, se pueden ver EICH agudas mucho más tardías o signos de EICH crónico precoces, incluso formas en las que se solapan características de ambos.

Factores de riesgo:

Donante	-Grado de compatibilidad HLA y de parentesco -Donante femenino y receptor masculino -Aloinmunizaciones previas (embarazos, transfusiones) -Fuente de progenitores: sangre periférica > médula ósea> cordón umbilical
Receptor	-Edad: a más edad mayor incidencia -Tratamiento de acondicionamiento -Tratamiento preventivo de EICH

EICH AGUDA

Se caracteriza por una necrosis de las células epiteliales de la piel, hígado e intestino:

Piel	-Rash maculo-papular, generalmente de inicio en palmas-plantas, con posterior extensión a otras áreas, pudiendo ser generalizado -Puede ser pruriginoso y/o doloroso -En casos graves, aparición de bullas y despegamiento epidérmico
Hígado	-Hepatopatía colostásica, con o sin ictericia, y con cambios inespecíficos en las transaminasas. -Diagnóstico diferencial difícil con: hepatotoxicidad, EVOH o infección.
Gastro-intestinal	- Anorexia-Nauseas-Vómitos (afectación digestiva alta) y/o diarrea acuosa verdosa (afectación intestinal). -En casos severos: dolor abdominal, íleo paralítico, diarrea hemorrágica y pérdida masiva de fluido enteral.

Otros síntomas concomitantes que pueden aparecer son: fiebre, pérdida de peso, malestar general.

Las formas leves (grado I) (**anexo 8-1**) no se tratan. En los demás casos el tratamiento de primera línea consiste en metilprednisolona (Urbason ^R) a dosis altas.

EICH Crónica

En la EICH crónica se produce una fibrosis glandular progresiva, habitualmente con afectación de piel, mucosas (digestiva, urinaria, genital) , faneras (uñas, pelo), ojo seco, y afectación hepática, adquiriendo características que semejan enfermedades inmunológicas como Sd.Sjögren, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, miastenia gravis o bronquiolitis obliterante y citopenias inmunes. Así mismo es causa de inmunodeficiencia y por lo tanto de infecciones de repetición.

Generalmente se presentan en los 3 años post TPH y a menudo precedidos por EICH aguda, puede restringirse a un órgano o multiorgánico y es la primera causa de morbilidad tardía y mortalidad no relacionada con la recaída de la enfermedad de base.

Los factores de riesgo para desarrollar EICH crónica son: EICH aguda previa, mayor edad, donantes femenino/ receptor masculino, donante no relacionado o HLA no idéntico, infusión de linfocitos del donante y células madre de sangre periférica (CPSP).

El diagnóstico se basa en la presencia de al menos 1 signo diagnóstico o de al menos 1 síntoma característico confirmado con biopsia o prueba relevante. (**anexo-8-2**)

El tratamiento de la EICH limitada es tópico y/o sintomático. En la EICH extensa el tratamiento de primera línea consiste en metilprednisolona (Urbasón R) + inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina (Sandimmun R,) Tacrolimus (Prograf R R) solos o acompañados de Micofenolato mofetil (Cell-CEPT R).

Es importante hacer una buena profilaxis infecciosa, dado el alto riesgo de infecciones oportunistas que se asocian con esta situación. (ver apartado complicaciones infecciosas)

BIBLIOGRAFÍA

“Manual de Transplante Hematopoyético”

E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010.

“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica”

C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009.

“Hematopoietic Stem Cell Transplantation”

The EBMT Handbook, 5ª Edición, 2008.

“Practical Hematopoyetic Stem Cell Transplantation”

AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

“The BMT data Book”

K Atkinson. Cambridge Edition, 2006.

“Concise Manual of Hematology and Oncology”

DP Berger, M Engelhardt, H HensB, R Meterslmann. Ediciones Springer, 2008.

“Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections”.

IDSA (Infectious Diseases Society of America) guidelines. www.idsociety.org

NP O’Grady. Clinical Infectious Diseases, 2011. Vol 52, Mayo.

“Management of occlusion and thromboses associated with long-term indwelling central venous catheters”. JL Baskin. The Lancet, 2009. Vol 374: 159.

“Recomendaciones en el manejo de la mucositis e infecciones orales en pacientes oncológicos y cuidados de la boca en el transplante de progenitores hematopoyéticos.” National Cancer Institute, www.cancer.org

“Alteraciones de la boca en el paciente oncológico” Documento hospitalario, 2010.

Mª Jesús Vidal a, Maite Mosquera a, Belén Irastorza b, Sº Hematología a, Sº Farmacia b Hospital Donostia.

Guía de Cuidados Paliativos de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

Página web del Grupo Español de Transplante Hematopoyético: www.geth.es

CAPÍTULO 11

SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

Dra. María Jesús Vidal Manceñido
FEA Hematología y Hemoterapia

-
1. Recomendaciones al alta
 - 1.1. Aspectos del entorno
 - 1.2. Aspectos nutricionales
 - 1.3. Aspectos sociales y actividades
 - 1.4. Contacto con animales
 2. Complicaciones tardías
 3. Controles a largo plazo
 4. Bibliografía
-

RECOMENDACIONES AL ALTA

Una vez fuera del hospital es importante seguir una serie de recomendaciones para evitar en lo posible las infecciones, sobretodo en los trasplantes alogénicos y especialmente en los TPH no relacionados y/o parcialmente compatibles (en los que el tratamiento inmunosupresor es mayor y tardan más tiempo en tener un prendimiento completo) y/o en presencia de EICH, en los que el riesgo infeccioso es mayor.

El momento de máximo riesgo ocurre cuando la **cifra de neutrófilos es menor de 1.500 / mL y/o el de linfocitos T (CD3) es menor de 200 /mcL**. (En general se asume que los trasplantes autólogos superan este riesgo entre 3-6 meses, y los alogénicos a los 6-12 meses de finalizado el tratamiento inmunosupresor.

Durante este periodo se realiza profilaxis antibiótica cubriendo virus herpes, pneumocystis y bacterias encapsuladas (ver complicaciones infecciosas), a pesar de lo cual hay que cuidar la prevención de infecciones mientras dura la inmunosupresión.

❖ LIMPIEZA DEL ENTORNO E HIGIENE PERSONAL

Se recomienda un ambiente limpio, con calefacción, electricidad y agua corriente. Retirar el polvo con paños húmedos y evitar las obras en casa hasta que se produzca la recuperación inmunitaria (el polvo, especialmente el de los trabajos de obra, está fuertemente contaminado con esporas de *Aspergillus*).

Se pueden tener plantas (sin exceso) en casa, pero se recomienda no manipularlas ni andar con tierra (presencia de hongos –*aspergillus*, *fusarium*..-, colonización habitual del agua de los floreros con *pseudomonas*)

En cuanto a la higiene personal, recordar la importancia del lavado de manos y buen secado (la mayoría de los gérmenes se eliminan con el lavado y el resto durante el secado). Recomendar un lavado de manos frecuente (tras ir al WC, antes y después de la preparación de comida, tras contacto con mascotas, tras cambio de pañales a bebés...) y un uso de cremas emolientes (hidratantes) para evitar la sequedad y excoriaciones que favorecerían la colonización bacteriana.

Continuar cuidados de la boca con cepillo suave, tras las comidas o limpieza diaria de las dentaduras postizas con productos apropiados.

Ducha o baño diarios, con jabón suave. No se recomienda bañarse con la pareja u otros familiares, para evitar el contacto con gérmenes cutáneos y perineales ajenos. Evitar juguetes o equipos en los que se quede agua acumulada, pues se coloniza fácilmente con microorganismos.

Se recomienda lavar el cabezal de la ducha con lejía una vez a la semana, dejando correr el agua posteriormente unos 10 minutos antes de volver a usar, para asegurarse de que se eliminan los gérmenes que habitualmente colonizan estos lugares (p.e. *Legionella*).

No se recomiendan los *jacuzzis* ni *spa*, pues frecuentemente se colonizan con *pseudomonas*.

❖ **COMIDA, BEBIDA Y OTRAS SUSTANCIAS (anexo-9)**

- Evitar comer carne, pescado, aves y huevos a medio hacer.
- Insistir en el lavado de manos y de utensilios siempre que el paciente manipule alimentos, especialmente carne, pescado y ave crudos.
- Guardar por separado en el frigorífico la carne cocinada y la fresca (la carne cocinada encima de la no cocinada), ya que la carne fresca puede contaminar otros alimentos.
- Evitar derivados lácteos no pasteurizados y quesos frescos o con hongos.
- Lavar bien y pelar la fruta fresca y evitar las piezas dañadas o pasadas.
- Evitar comprar comida preparada que no esté empaquetada.
- Usar la pimienta y otras especias (fácilmente contaminadas con esporas de *Aspergillus*) al inicio del proceso de cocinado (No tomar en crudo).
- Consumir los alimentos según fecha de caducidad.
- Evitar productos de herbolario y cualquier hierba con ingredientes activos desconocidos.
- Evitar agua fresca del grifo (frecuente contaminación con *Cryptosporidium* y *Legionella*): hervir durante 1 minuto y luego refrigerar en recipiente cerrado o usar agua embotellada comercial.
- Evitar el consumo de alcohol los primeros 6 meses post TPH, ya que la función hepática puede estar alterada por el tratamiento de acondicionamiento y porque puede interferir el metabolismo de algunos medicamentos habituales en este periodo. Así mismo puede haber medicamentos que potencien los efectos del alcohol.
- El tabaco puede aumentar el daño pulmonar producido por la quimio-radioterapia y por infecciones respiratorias habituales durante estos tratamientos. El Cannabis puede contener abundantes esporas de *Aspergillus*.

❖ **ASPECTOS SOCIALES Y ACTIVIDADES (anexo-10)**

- Insistir en la higiene de los familiares que conviven con el paciente, sobretodo el lavado de manos frecuente.
- Evitar las visitas de aquellas personas que puedan tener infección transmisible, como p.e. catarro, herpes simple o diarrea.
- Si tiene hijos pequeños, evitar cambiar los pañales si tienen diarrea o han sido vacunados de la polio (virus atenuado) recientemente, pues el virus se elimina por las heces durante varias semanas.
- En cuanto a las relaciones sexuales, es frecuente la disminución de la libido debido a depresión reactiva, niveles hormonales alterados, medicación que recibe o aspectos relacionados con la propia imagen corporal.

- En caso de sequedad vaginal, el uso de productos lubricantes puede ser de ayuda.
- Evitar prácticas sexuales de riesgo sin la protección adecuada.
- Evitar aglomeraciones de gente, sobretodo en sitios cerrados.
- En el caso de los niños, generalmente no se recomienda acudir al colegio los primeros 3-6 meses post TPH, según la reconstitución inmune.
- Se recomienda no viajar al extranjero en los 6 primeros meses post TPH. Posteriormente comentará en la consulta los viajes previstos, pues algunos precisan vacunaciones o inmunizaciones que puedan estar contraindicadas.

Una vez de viaje, y sobretodo si es en países en desarrollo seguir las recomendaciones generales del resto de la población (evitar agua no embotellada, frutas o vegetales frescos o no pelados, lácteos no pasteurizados . .)

- En las actividades al aire libre, usar una buena protección solar.
- En el caso de jardinería, evitar la manipulación directa de plantas y tierra, usando guantes y ropa adecuada para evitar heridas, rozaduras o pinchazos.
- Evitar los deportes acuáticos (alta frecuencia de contaminación del agua de piscinas, rios, lagos y mar con *Cryptosporidium* y *Giardia* entre otros).
- Evitar deportes de contacto (p.e rugby) y de alto riesgo de golpes (p.e rápel, parapente..) mientras las plaquetas no se hayan normalizado.
- Evitar el golf aquellos pacientes portadores de reservorio, así como caza con escopeta, cuando ésta se apoya sobre el lecho del reservorio

❖ CONTACTO CON ANIMALES (*anexo-11*)

Los animales forman parte de la vida cotidiana de muchas personas, sin embargo pueden ser fuente de infección para estos pacientes, por lo que se recomiendan una serie de precauciones:

- Evitar nuevas mascotas en el domicilio.
- Cuidar la limpieza y el calendario de inmunizaciones de la mascota. Alimentar preferentemente con alimentos cocinados o comerciales (evitando carnes crudas) y de forma regular para evitar que busquen comida (hurgar o cazar).
- En el caso de los gatos, que son los reservorios de *Toxoplasma gondii* (generalmente lo excretan por las heces), se recomienda tener la bandeja higiénica en lugar diferente a donde se prepare o consuman alimentos, limpiarla a diario (preferentemente por persona diferente al paciente; y si es el paciente hacerlo con guantes y posteriormente lavarse bien las manos).
- Los perros se infectan frecuentemente por *Campylobacter*, y en la boca pueden albergar gran cantidad de microorganismos como *Pasturella multocida* o *Capnocytophaga* que pueden ser causa de infección en el paciente inmunosuprimido. Se recomienda evitar lamidos y dormir con ellos.

- Los excrementos de los pájaros son una fuente de gérmenes (Candida, Cryptococo neoformans, Mycobacterium avium e Histoplasma). Se recomienda limpieza diaria de jaulas, si es posible por persona diferente al paciente. En caso del paciente, usar guantes y lavarse las manos posteriormente.
- Las peceras suelen tener especies de Mycobacterium, por lo que se recomienda la manipulación con guantes y lavado de manos posterior.
- Se recomienda evitar el contacto con reptiles, patos y pollos, animales exóticos (pe monos) y roedores. En el caso de granjas, evitar especialmente el contacto directo con los animales, sobretudo con los corderos.

COMPLICACIONES TARDÍAS. CONTROLES A LARGO PLAZO

En cada paciente, el trasplante (TPH) se ha considerado como la mejor opción de cura para su patología concreta. Sin embargo un porcentaje no despreciable de pacientes van a desarrollar efectos adversos tardíos (**anexo-12**) debidos a factores como:

- **Quimioterapia +/- Radioterapia**, tanto previas al TPH como la utilizada para el tratamiento de acondicionamiento (quimioterapia a dosis altas y en muchos casos irradiación corporal total (ICT)):
 - Daño orgánico: cardiovascular, pulmonar, auditivo, visual, músculo-esquelético, pituitario, gonadal, neurológico, endocrinológico.
 - Segundas neoplasias: Hematológicas (sobretudo leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos) o tumores sólidos (cerebro, tiroides, piel, glándulas salivares).
- **Complicaciones específicas del TPH alogénico**:
 - EICH crónico: alteraciones orgánicas específicas. (Ver capítulo 8 y **anexo 9-2**)
 - Citopenias inmunes aisladas o combinadas (anemia +/- neutropenia +/-trombopenia), a menudo en el contexto de la EICH.
 - Retraso en la reconstitución inmunológica (tanto humoral como celular) con un aumento del riesgo de infecciones oportunistas. Este retraso es mayor cuanto más edad al TPH, en trasplantes parcialmente compatibles y en los no relacionados y en caso de EICH.
 - Desregulación inmune: hiper-hipotiroidismo, diabetes, hepatitis, miastenia gravis, alergias y atopias (en ocasiones transmitidas por el sistema inmune del donante).

El riesgo de presentar estas complicaciones aumenta conforme aumenta la edad al trasplante así como el tiempo transcurrido desde mismo. Suponen un empeoramiento de la calidad de vida y un aumento de la mortalidad en largos supervivientes, por afectación del funcionamiento de órganos vitales y segundas neoplasias, por lo que es necesaria una vigilancia a largo plazo y una atención multidisciplinar que permita detectar estas alteraciones en fases precoces e iniciar un tratamiento adecuado.

Por lo general la vigilancia en trasplantes no complicados (no EICH, no infecciones..) es de 1-2 veces al año durante los 5 primeros años y posteriormente anual. (**anexo-14**)

En niños y adolescentes deberán monitorizarse más a menudo para vigilar todos los aspectos relacionados con el crecimiento y desarrollo puberal.

Se recomienda evitar factores carcinogénicos adicionales como el tabaco, la exposición solar prolongada así como cuidar factores cardiosaludables como un ejercicio regular, mantener el peso y dieta pobre en grasas.

BIBLIOGRAFÍA

“Manual de Transplante Hematopoyético”

E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010.

“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica”

C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009.

“Hematopoietic Stem Cell Transplantation”

The EBMT Handbook, 5ª Edición, 2008.

“Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation”

AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

“The BMT data Book”

K Atkinson. Cambridge Edition, 2006.

“Concise Manual of Hematology and Oncology”

DP Berger, M Engelhardt, H HensB, R Metersmann. Ediciones Springer, 2008.

“Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections”.

IDSA (Infectious Diseases Society of America) guidelines. www.idsociety.org

NP O’Grady. Clinical Infectious Diseases, 2011. Vol 52, Mayo.

“Management of occlusion and thromboses associated with long-term indwelling central venous catheters”. JL Baskin. The Lancet, 2009. Vol 374: 159.

“Recomendaciones en el manejo de la mucositis e infecciones orales en pacientes oncológicos y cuidados de la boca en el transplante de progenitores hematopoyéticos.” National Cancer Institute, www.cancer.org

“Alteraciones de la boca en el paciente oncológico” Documento hospitalario, 2010.

Mª Jesús Vidal ^a, Maite Mosquera ^a, Belén Irastorza ^b, Sº Hematología ^a, Sº Farmacia ^b. Hospital Donostia.

Guía de Cuidados Paliativos de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

Página web del Grupo Español de Transplante Hematopoyético: www.geth.es

ANEXOS

Dra. María Jesús Vidal Manceñido

ANEXO 1

ESCALAS PARA DETERMINAR LA CALIDAD DE VIDA (Performance Status)

KARNOFSKY	ECOG
100% Normal; no evidencia de Enfermedad	0 Capaz de realizar todas las actividades normales sin ninguna limitación.
90% Actividad normal; signos o síntomas mínimos	
80% Le cuesta realizar actividad normal; algunos síntomas	1 Limitado para realizar una actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros.
70% Cuida de sí mismo pero no puede trabajar.	
60% Necesita asistencia ocasionalmente, pero puede realizar las tareas básicas (lavarse, vestirse..)	2 Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ningún trabajo ambulante y despierto más del 50% de las horas de vigilia.
50% Requiere considerable asistencia y cuidados médicos frecuentes.	
40% Discapacitado; necesita cuidados especiales.	3 Capacidad limitada para los cuidados personales. Encamado o confinado a sillón más del 50% de las horas de vigilia.
30% Gravemente discapacitado, está indicado ingreso hospitalario, aunque la muerte no es inminente.	4 Completamente incapacitado. No puede realizar cuidados personales. Totalmente o confinado a una silla.
20% Muy enfermo, necesita tratamiento de soporte.	
10% Moribundo, estado Terminal	
0% Muerto	5 Muerto

ANEXO 2

ESCALA DE EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS

SINTOMA	X	EVA	SINTOMA	X	EVA
Astenia		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	Estreñimiento		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Anorexia		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	Disnea		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Dolor		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	Insomnio		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Sequedad de boca		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	Ansiedad		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Náuseas		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	Depresión		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Vómitos		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10	Delirium		1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Otros: Ascitis, Disfagia, Tos, Hemoptisis, Hipo, Estertores, Hematuria, Convulsiones, mioclonías, Diaforesis, Agonia,....					

GRADOS DE DOLOR

(ctcae; <http://ctep.cancer.gov>)

GRADO 1	Dolor leve que no interfiere con la función
GRADO 2	Dolor Moderado; dolor o analgésico (necesario para controlar ese dolor) que interfiere con la función pero no con la actividad de la vida diaria (AVD)
GRADO 3	Dolor Severo; dolor o analgésico que afecta severamente las AVD
GRADO 4	Dolor incapacitante

ANEXO 3

CAUSAS DE FIEBRE EN EL TPH

Fase pre-transplante (Acondicionamiento)	<ul style="list-style-type: none">-Quimioterapia del tto de acondicionamiento-Irradiación corporal total-Infusión de Células madre-Infección (bacteriana, vírica, fúngica)
Fase neutropénica	<ul style="list-style-type: none">-Infección (bacteriana, vírica, fúngica)-Hemoderivados-EICH agudo-Síndrome de prendimiento-Enfermedad de base
Fase post-transplante (no neutropénica)	<ul style="list-style-type: none">-Infección (bacteriana, vírica, fúngica)-EICH agudo-Enfermedad de base

C. Charley, W.Larmouth. “Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation”; Capt 4. (AJ Cant, A Galloway, G.Jackson; Blackwell publishing; 2007)

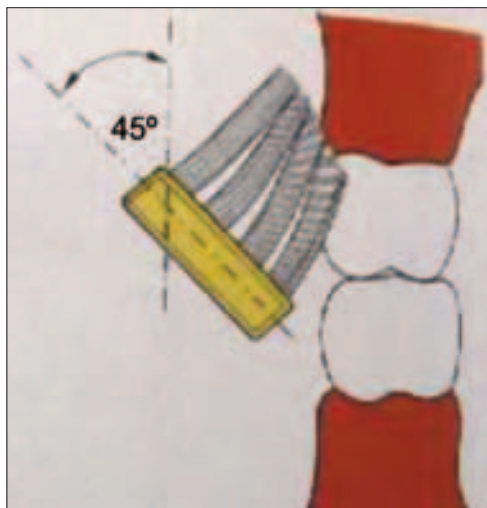
ANEXO 4

MÉTODO DE CEPILLADO DENTAL

TÉCNICA DE BASS

Esta técnica es de gran utilidad para pacientes con inflamación gingival y surcos periodontales profundos.

El cepillo se sujeta como si fuera un lápiz, y se coloca de tal manera que sus cerdas apunten hacia arriba en el maxilar superior y hacia abajo en la mandíbula formando un ángulo de 45 grados en relación con el eje longitudinal de los dientes para que las cerdas penetren con suavidad en el surco gingival. Asimismo, se presiona con delicadeza en el surco mientras se realizan pequeños movimientos vibratorios horizontales sin despegar el cepillo durante 10 a 15 segundos por área. Si al cabo de esos, movimiento el cepillo de desliza en dirección oclusal para limpiar las caras vestibulares o linguales de los dientes se denomina método de Bass modificado. El ruido por frotamiento de las cerda; indica presión excesiva de la vibración o movimientos desmesurados el mago del cepillo se mantiene horizontal durante el aseo de las caras vestibulares de todos los dientes y las caras linguales de los molares y premolares pero se sostiene en sentido vertical durante e1 cepillado de las caras linguales de los incisivos superiores e inferiores en las caras oclusales se cepillan, haciendo presión en surcos y fisuras y con movimientos cortos anteroposteriores.



ANEXO 5-1

GRADOS DE SEVERIDAD DE NAUSEAS-VÓMITOS (OMS)

NAUSEAS	GRADO	VOMITOS
Ingesta normal	1 Leve	1 vez al día
Disminución de la ingesta	2 Moderado	2-5 veces al día
Imposibilidad para la ingesta	3 Severo	6-10 veces al día
Amenazante para la vida	4 Muy grave	>10 veces al día

“Concise Manual of Hematology and Oncology”

DP Berger, M Engelhardt, H HensB, R MetersImann. Ediciones Springer, 2008.

INICIO Y DURACIÓN DE LA EMESIS SEGÚN CITOSTÁTICOS
(usados habitualmente en hematología)

DROGA	Horas al inicio	Duración (horas)
Bleomicina	3-6	-
Carboplatino	6-14	24-48
Cisplatino	1-6	24-120
Ciclofosfamida	6-12	24-48
Citarabina	1-3	3-8
Daunorubicina	2-6	22-48
Doxorrubicina (Adriamicina)	4-6	24-36
DTIC (Dacarbacina)	1-3	12-24
Etopósido (VP16)	3-8	-
Gemcitabina	3-6	-
Metotrexate	4-12	3-12
Mitoxantrone	2-6	<24
Procarbacina	24-47	Variable
Vinblastina	4-8	-
Vincristina	4-8	-

“Concise Manual of Hematology and Oncology”

DP Berger, M Engelhardt, H HensB, R MetersImann. Ediciones Springer, 2008.

ANEXO 5-2

CITOSTÁTICOS: POTENCIAL EMETÓGENO

CITOSTÁTICO	EMESIS Grado / (% pacientes con vómitos sin profilaxis)
Adriamicina (Doxorrubicina) <20 mg/m ²	Leve (10-30%)
Adriamicina 20-60 mg/m ²	Moderado (30-60%)
Adriamicina >60 mg/m ²	Moderado (60-90%)
AraC <20 mg/m ²	Leve (10-30%)
AraC 20-250 mg/m ²	Moderado (30-60%)
AraC 250-1000mg/m ²	Moderado (60-90%)
AraC >1 gr/m ²	Alto (>90%)
Asparaginasa	Leve (10-20%)
BCNU (Carmustina) <250 mg/m ²	Moderado (30-60%)
BCNU >250 mg/m ²	Alto (>90%)
Busulfan	Leve (<10%)
Bleomicina	Leve (10-30%)
Carboplatino <300 mg/m ²	Moderado (30-60%)
Carboplatino 300 mg- 1000 mg/m ²	Moderado (60-90%)
Carboplatino > 1000 mg/m ²	Alto (>90%)
CCNU (Lomustina)	Moderado (60-90%)
Ciclofosfamida ≤750 mg/m ²	Moderado (30-60%)
Ciclofosfamida 750- 1500 mg/m ²	Moderado (60-90%)
Ciclofosfamida > 1500 mg/m ²	Alto (>90%)
Cisplatino < 50mg/m ²	Moderado (30-60%)
Cisplatino ≥ 50 mg/m ²	Alto (>90%)
Cladribina	Leve (<10%)
Clorambucilo	Leve (>10%)
Dacarbacina (DTIC) <500 mg/m ²	Moderado (60-90%)
Dacarbacina (DTIC) >500 mg/m ²	Alto (>90%)
Daunorrubicina	Moderado (60-90%)
Etopósido	Leve (10-30%)
Fludarabina	Leve (<10%)
Gemcitabina	Leve (10-30%)

CITOSTÁTICO	EMESIS Grado / (% pacientes con vómitos sin profilaxis)
Hidroxiurea	Leve (<10%)
Idarrubicina	Moderado (30-60%)
Ifosfamida <1gr/m ²	Moderado (30-60%)
Ifosfamida 1-3 gr/m ²	Moderado (60-90%)
Ifosfamida >3gr/m ²	Alto (>90%)
Melfalan oral	Leve (10-30%)
Melfalan < 100 mg/m ²	Moderado (30-60%)
Melfalan 100-200 mg/m ²	Alto (>90%)
Mercaptopurina	Leve (10-30%)
Metotrexate <50 mg/m ²	Leve (<10%)
Metotrexate 50-250 mg/m ²	Leve (10-30%)
Metotrexate 250-1000 mg/m ²	Moderado (30-60%)
Metotrexate >1000 mg/m ²	Moderado (60-90%)
Mitoxantrone	Moderado (30-60%)
Oxaliplatino	Leve (10-30%)
Pentostatina	Moderado (60-90%)
Procarbicina	Moderado (60-90%)
Tenipósido (VM26)	Leve (10-30%)
Tioguanina	Leve (<10%)
Tiotepa < 5mg/m ²	Leve (10-30%)
Tiotepa > 5 mg/m ²	Alto (>90%)
Topotecán	Moderado (30-60%)
Vinblastina	Leve (<10%)
Vincristina	Leve (<10%)
Vinorelbina	Leve (<10%)

Adaptado de : “Concise Manual of Hematology and Oncology”

DP Berger, M Engelhardt, H HensB, R MetersImann. Ediciones Springer, 2008.

ANEXO 6-1

COMPLICACIONES ORALES DURANTE EL TPH

www.cancer.org (NCI)

Fase del trasplante	Complicación
Acondicionamiento Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> -Mucositis orofaríngea -Infecciones orales: viral, micótica, bacteriana -Infecciones periodontales -Hemorragia -Xerostomía -Disfunción del sentido del gusto -Neurotoxicidad: dolor dental, temblor muscular (mandibular, lengua)
Injerto y recuperación hematopoyética	<ul style="list-style-type: none"> -Infecciones orales: viral, micótica, bacteriana -Xerostomía -EICH aguda grave -Neurotoxicidad: dolor dental, temblor muscular (mandibular, lengua) -Dolor temporomandibular -Granulomas, papilomas
Postransplante tardío	<ul style="list-style-type: none"> -Infecciones orales: viral, micótica, bacteriana -EICH crónica -Xerostomía -Alteraciones en el desarrollo esquelético y dental (TPH pediátrico) -Tumores secundarios.

ANEXO 6-2

GRADOS DE SEVERIDAD DE LA MUCOSITIS

GRADO	CLINICA	FUNCIONAL
1	Eritema de la mucosa	Síntomas mínimos. Ingesta normal
2	Ulceraciones parcheadas o pseudo-membranas	Sintomática pero puede comer y tragar normal
3	Ulceraciones confluyente o pseudomembranas. Sangrado a mínimos traumas.	Sintomático e incapaz de alimentarse e hidratarse de forma oral.
4	Necrosis: sangrado espontáneo; amenaza para la vida	Síntomas que amenazan la vida
5	Muerto	Muerto

National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.0, 2003.

ANEXO 7

ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA HEPÁTICA (EVOH)

Criterios diagnósticos:

Criterios de Seattle	<p>En los 20 primeros días post TPH, presencia de 2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilirrubina > 2mg/dL - Hepatomegalia o dolor en cuadrante superior derecho - Aumento de peso > 2% basal
Criterios de Baltimore	<p>En los primeros 21 días post TPH, presencia de Bilirrubina >2mg/dL más 2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatomegalia dolorosa - Ascitis - Aumento de peso >5% basal

Factores de riesgo:

TIPO DE TPH		
Factor	Menor riesgo	Mayor riesgo
Tipo de donante	<ul style="list-style-type: none"> - autólogo /singénico - hermano otro familiar 	<ul style="list-style-type: none"> alogénico no emparentado
Compatibilidad HLA	HLA idéntico	Discrepancia HLA
Origen células madre	Sangre periférica	Médula ósea
Diagnóstico de base	Enfermedad no neoplásica	Neoplasia
Situación al TPH	Remisión	Recaída
Nº de TPH	Primero	Segundo

(EVOH factores de riesgo):

ACONDICIONAMIENTO		
Factor	Menor riesgo	Mayor riesgo
Intensidad	No mieloablativo (TIR)	Mieloablativo
Irradiación corporal total (ICT)	Dosis total fraccionada Menos de 12 Gy Ciclofosfamida (CFS) sola Tiempo CFS–ICT :36 h	Dosis única Más de 12 Gy CFS + ICT Tiempo menor 12 h
Busulfán	Busulfán EV Busulfán + CFS	Busulfán oral CFS+ Busulfán
GENERALES		
Factor	Menor riesgo	Mayor riesgo
Edad	Menor edad	Mayor edad
Sexo	Hombre	Mujer
Mylotarg previo	Si	No
Fiebre durante el acondicionamiento	Si	No
Fármacos	Anfotericina, vancomicina, aciclovir, Ig EV, Ciclosporina, Metotrexate, progestágenos.	

“Manual de Transplante Hematopoyético” E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010

“Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation” AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

ANEXO 8-1

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED aguda (EICHa)

Estadíos:

Estadío	Piel	Hígado	Intestino
+	Rash maculopapular 25% de la sup-corporal	Bilirrubina 2-3 mg/dL	Diarrea 500-1000 mL/día
++	Rash maculopapular 25-50% de la sup-corporal	Brr 3-6 mg/dL	Diarrea 1000-1500 mL/d
+++	Eritrodermia generalizada	Brr 6-15 mg/dL	Diarrea >1500 mL/d
++++	Descamación y bullas	Brr > 15 mg/dL	Dolor intenso +/- o íleo

Grado de Severidad (Glucksberg):

Grado	Piel	Hígado	Intestino
0 (No)	0	0	0
I - Leve	+ a ++	0	0
II - Moderado	+ a +++	y +	y/o +
III - Severo	++ a ++++	y ++ a ++++	y/o ++ a ++++
IV - Muy severo	++ a ++++	y ++ a ++++	y/o ++ a ++++

El estadio +++ cutáneo aislado o + intestinal demostrado por biopsia se consideran grado II (moderado).

La afectación digestiva alta (nauseas, vómitos de repetición) demostrado por biopsia se considera grado II (moderado)

Grado de Severidad (Glucksberg):

Índice	Piel		Hígado		Intestino	
	Estadío	Extensión del rash	Estadío	Bilirrubina mg/dL	Estadío	Diarrea (mL/d)
A	1	<25%	0	<2	0	>500
B	2	25-50% ó	1-2	2,1-6	1-2	550-1500
C	3	>50% ó	3	6,1-15 ó	3	>1500
D	4	Bullas ó	4	>15 ó	4	Dolor, íleo

*(IBMTR: registro internacional de trasplante de médula)

"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" The EBMT Handbook, 5ª Edición, 2008.

"Manual de Trasplante Hematopoyético"E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010.

ANEXO 8-2

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED crónica (EICHc)

Órgano/lugar	Diagnóstico	Característico	Otros	Común con EICHa
Piel	Poiquiloderma Liquen plano Morfea Esclerosis	Despigmentación	Alteraciones de la sudoración Ictiosis Hiper/Hipo pigmentación	Eritema, rash maculopapular, prurito
Uñas		Distrofia, uñas quebradizas, estrias, onicolisis, pérdida ungueal		
Pelo		Alopecia Lesiones papulo esca-mosas	Pelo fino Canas precoces	
Boca	Liquen plano Hiperqueratosis Esclerosis	Xerostomía Mucocela Atrofia mucosa Pseudomembranas Úlceras estériles		Mucositis Gingivitis, eritema, dolor
Ojos		Queratoconjuntivitis Sicca Sequedad, dolor, sensación de cuerpo extraño Queratopatía punctata	Fotofobia, blefaritis Hiperpigmentación periorbitaria	
Genital	Liquen plano Esclerosis vaginal	Erosiones, fisuras, úlceras estériles		
Gastro-intest.	Liquen plano Estenosis alta o 1/3 medio del esófago		Insuficiencia pancreática exocrina	Anorexias, náusea, vómitos, pérdida de peso
Hígado				Bilirrubina o FA > 2 veces el valor normal
Pulmón	Bronquiolitis obliterante diagnosticada por biopsia	Bronquiolitis obliterante diagnosticada con Rx o PFR		Bronquiolitis con neumonía organizativa (BONO)
Músculo, fascia, articulaciones	Fascitis, Contracturas articulares	Miositis Polimiositis	Dolores musculares, artralgias calambres,	
Hematopoyesis			Trombopenia, linfopenia, AHA1, PTI	
Otros			Serositis, neuropatía, miastenia Sd. nefrótico Miocardiopatía...	

“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica”C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009.

“Hematopoietic Stem Cell Transplantation” The EBMT Handbook, 5ª Edición, 2008.

Blefaritis: Inflamación palpebral.

Bronquiolitis obliterante: inflamación de los bronquiolos, que puede dar lugar a fibrosis pulmonar.

Fascitis: inflamación de la fascia (tejido fibroso que recubre los músculos)

Hiperqueratosis: engrosamiento de la capa externa de la piel, dando lugar a aparición de callosidades.

Hiperqueratosis oral (Leucoplasia): engrosamiento del epitelio mucoso, que cursa en forma de placas blanquecinas (no retirables con raspado)

Ictiosis: Piel seca, gruesa y con grandes escamas (“como un pez”), separadas por grietas profundas.

Liquen plano: enfermedad inflamatoria que afecta la piel y mucosa oral, que cursa en la piel con pápulas violáceas y poligonales, generalmente pruriginosas. El liquen plano de la mucosa, generalmente cursa con estrías blanquecinas generalmente asintomáticas o como lesiones eritematosas dolorosas, que se pueden ulcerar.

Miositis: inflamación de los músculos esqueléticos que cursa con dolor muscular y debilidad.

Morfea (Esclerodermia localizada): endurecimiento y engrosamiento localizado de la piel. Placas lisas de centro nacarado y bordes violáceos.

Mucocele: Tumefacción del tejido conjuntivo, generalmente por una colección de mucina proveniente de la rotura del conducto de una glándula salival.

Onicolisis: Desprendimiento de la uña del lecho ungueal.

Poiquilodermia: atrofia cutánea con pigmentación y telangiectasias (arañas vasculares).

Xerostomía: Sequedad de la boca, por atrofia de las glándulas salivales.

Signos y Síntomas de EICHc:

Definitivo	Por si sólo es diagnóstico de EICH crónico sin necesidad de otras pruebas
Característico	Necesita prueba diagnóstica complementaria o demostración por biopsia para ser diagnóstico de EICHc
Otros	Signos/ síntomas inespecíficos
Comunes a EICH aguda	Signos/ síntomas presentes también en la EICH a

“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica” C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009

Grados de severidad:

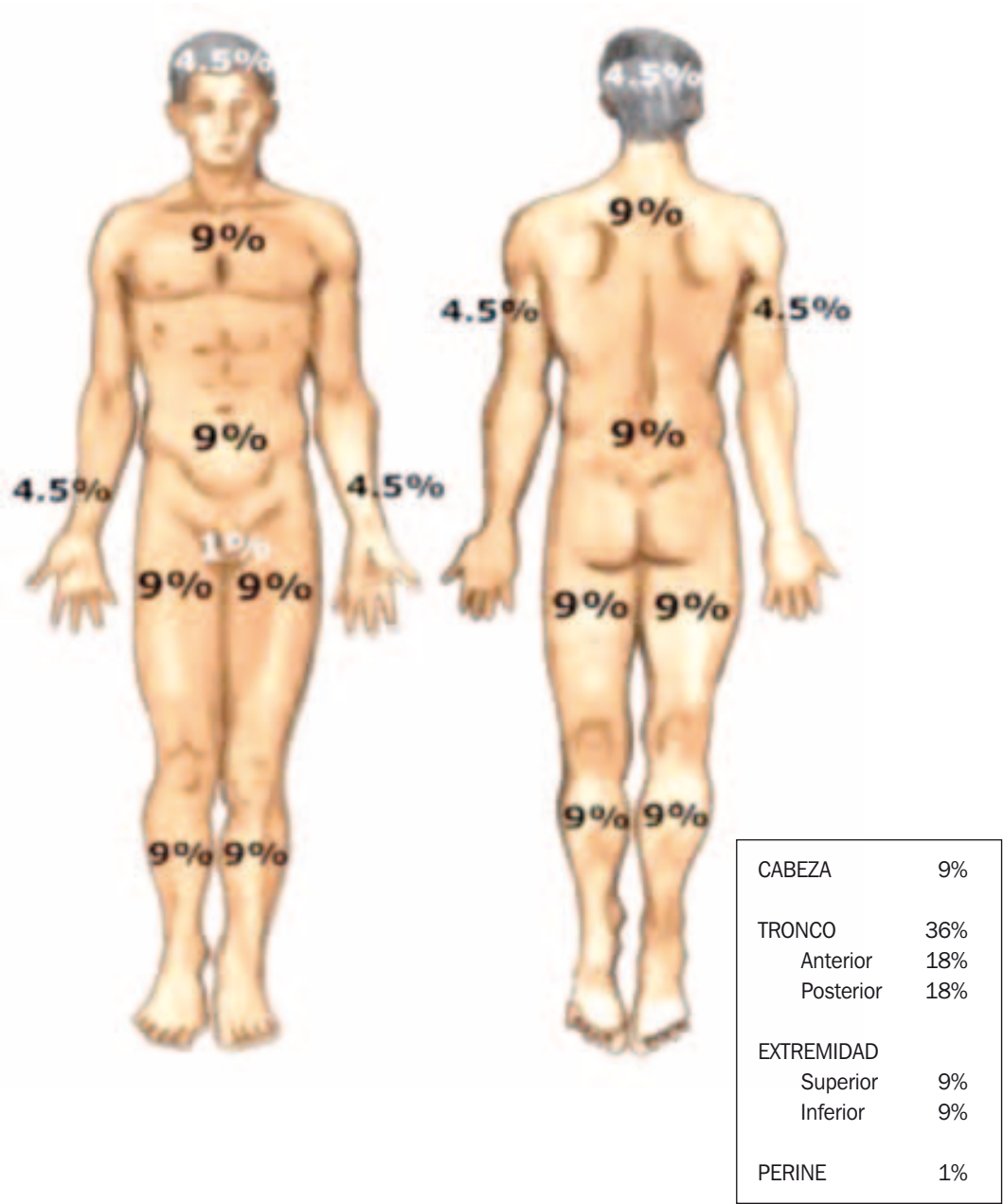
	Leve	Moderado	Severo
Nº de órganos afectados	1-2 (excepto pulmón)	≥ 3	≥ 3
Severidad de las manifestaciones*	1 (excepto pulmón)	2 (pulmón 1)	3 (pulmón 2)

* **grado 0:** función normal; **grado 1:** lesión sin repercusión funcional; **grado 2:** lesión con limitación significativa de la capacidad para las actividades de la vida diaria; **grado 3:** lesión con discapacidad severa.

“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica” C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009

ANEXO 8-3

MEDICIÓN DE LA EXTENSIÓN DE AFECTACIÓN CUTÁNEA DE EICH (“regla de los nueve”)



ANEXO 9

DIETA PARA PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

Alimentos	Puede comer	NO puede comer
Lácteos	<ul style="list-style-type: none"> -Leche y derivados pasteurizados -Yogurt pasteurizado -Helados, yogurt o batido congelado pasteurizados -Quesos de leche pasteurizada, envasados comercialmente 	<ul style="list-style-type: none"> -Leche y derivados no pasteurizados -Yogurt de leche no pasteurizada -Quesos que contengan vegetales no cocinados -Quesos con hongos (roquefort, gorgonzola...) -Quesos frescos (Brie, cammenbert, blanco...)
Carne y Huevos	<ul style="list-style-type: none"> -Cualquier carne bien cocinada o envasada -Huevos bien cocinados (yema y clara sólidas) -Sustitutos de huevo pasteurizado -Embutidos envasados comercialmente calentados. -Pescados frescos o ahumados, envasados y refrigerados. 	<ul style="list-style-type: none"> -Carne o pescado crudo o poco cocinados -Huevos crudos o poco cocinados -Embutidos curados habituales -Salmón o similares ahumados cocinados a menos de 72°C.
Frutas y verduras	<ul style="list-style-type: none"> -Fruta y verdura que se pueda lavar y pelar -Fruta envasada y congelada comercialmente -Frutas desecadas -Nueces y cacahuets tostados y envasados -Cremas o mantequilla de cacahuete, almendras o soja 	<ul style="list-style-type: none"> -Ensaladas preparadas -Salsa de vegetales no pasteurizada refrigerada
Pan y Cereales	<ul style="list-style-type: none"> -Cualquier pan o producto de bollería -Patatas fritas, palomitas, tortitas -Pasta, arroz, cereal o legumbres cocinados 	<ul style="list-style-type: none"> -Cereales no cocinados
Bebidas	<ul style="list-style-type: none"> -Agua de fuente hervida durante 1 minuto, guardada en frigorífico (máximo 3 días) -Agua potable y hielo de agua potable -Agua y todas las bebidas embotelladas comercialmente -Zumos pasteurizados naturales o congelados -Té o café instantáneo -Infusiones en paquetes comerciales -Suplementos nutritivos comerciales 	<ul style="list-style-type: none"> -Agua de manantial o fuente, no hervida -Zumos naturales no pasteurizados -Infusión de mate
Postres	<ul style="list-style-type: none"> -Pasteles y tartas (con/sin crema) caseros o comerciales, refrigerados 	<ul style="list-style-type: none"> -Pasteles y tartas no refrigerados
Aceites	<ul style="list-style-type: none"> -Margarina o mantequilla refrigerada -Mayonesa y salsas comerciales refrigerados después de su apertura 	<ul style="list-style-type: none"> -Mayonesa y salsas que contengan huevos o quesos crudos no pasteurizados comerciales refrigerados
Otros	<ul style="list-style-type: none"> -Miel comercial -Sal, azúcar granulado y moreno -Siropes (refrigerados después de su apertura) -Ketchup, Salsa de soja -Vinagre -Golosinas, chicle. 	<ul style="list-style-type: none"> -Miel casera no comercial -Suplementos y nutrientes de herbolario: Valeriana (tox. Hepática, EVOH); Equinácea, ajo, ginseng (interferencia con fármacos que se metabolizan en citocromo p450); en general cualquier hierba con ingredientes activos desconocidos

"Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica" C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009

ANEXO 10

ACTIVIDADES PERMITIDAS POST-TRASPLANTES

ACTIVIDAD	FECHA POST-TRASPLANTE			
	Todos los pacientes < 6 meses	No recibe inmunosupresión 6-12 meses	Sí recibe inmunosupresión 6-12 meses	Recibe inmunosupresión >12 meses
Colegio	No	No	No	Sí
Baños calientes (jacuzzi, sauna..)	No	Sí	No	No
Natación (evitando sumergir la cabeza y bucear) (usar protección solar	No	Sí	No	Sí
Jardinería (excavar, cortar césped)	No	No	No	No
Tener plantas en casa (sin manipularlas)	Sí	Sí	Sí	Sí
Hacer/ amasar pan con levadura	Sí	Sí	Sí	Sí
Trabajo de carpintería ocasional	No	Sí	Sí	Sí
Animal nuevo en casa	No	No	No	No
Gatos /perros (no dormir con ellos)	Sí	Sí	Sí	Sí
Pájaros domésticos (periquitos, loros..)	No	Sí	Sí	Sí
Aves de corral o pájaros salvajes (palomas, pollos, gansos, ocas, patos)	No	No	No	No
Roedores (ratas, conejos, hámster, cobayas..) sin tocarlos	No	Sí	Sí	Sí
Reptiles (serpientes, tortugas, lagartos)	No	No	No	No
Animales de granja (cerdos, caballos, vacas): no tocar, evitar el heno.	No	Sí	Sí	Sí
Animales salvajes (ciervos, ardillas..)	No	No	No	No
Zoo (tocar animales)	No	No	No	No
Acuarios públicos	Sí	Sí	Sí	Sí
Animales disecados	Sí	Sí	Sí	Sí
Pesca: tocar con guantes; no cebar anzuelos	Sí	Sí	Sí	Sí
Montar a caballo (evitar establos)	No	Sí	Sí	Sí
Jugar al golf	No	Sí	Sí	Sí
Actividad sexual	Sí	Sí	Sí	Sí
Acampadas y excursiones	Sí	Sí	Sí	Sí
Aglomeraciones de gente	No	Sí	Sí	Sí
Trabajar con equipos mecánicos	Sí	Sí	Sí	Sí
Edredón de plumas con funda	Sí	Sí	Sí	Sí

*Usar protección solar en actividades al aire libre
*Evitar deportes de contacto sobre hombro y golf si lleva catéter venoso
*No nadar si lleva catéter venoso
*No se recomienda nadar en piscinas usadas por niños pequeños y bebés. Evitar sumergir la cabeza y bucear.
“Manual de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica” C Solano, E Carreras, C Martínez. Editorial Antares, 2009.

ANEXO 11

INFECCIONES ASOCIADAS CON ANIMALES

Gatos	Toxoplasma gondii
Perros	Campylobacter, Pasteurella, Capnocytophagia
Pájaros	Cryptocococcus neoformans, Mycobacterium avium, Histoplasma
Peces	Mycobacterium marinum
Reptiles	Salmonella
Patos y Pollos	Salmonella, Campylobacter
Corderos	Clamidia
Animales exóticos	Salmonella, Shigella
Roedores	Leptospira interrogans, Pasteurella multocida, Estafilococos, Streptobacillus moniliformis

Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

ANEXO 12

COMPLICACIONES TARDÍAS

Órgano/Afectación	Síntoma	Causa
TIROIDES	-Hipotiroidismo subclínico (TSH baja, T4 normal) - clínico (T4 baja) ; (aparición 3-5 años post TPH) -Hipertiroidismo +/- Tiroiditis autoinmune: (T4 aumentada +/- Ac antitiroideos) -Tumores tiroideos (>5 años post)	-RT cuello; ICT (sobretudo en dosis única), desregulación inmune. -Desregulación inmune, transferencia donante -RT local / ICT
HIPOPITUITARISMO (Hormona crecimiento GH: baja)	-Niños: retraso en el crecimiento. -Adultos: empeoramiento/ aparición de alteraciones cardiovasculares, perfil lipídico, y masa ósea	-RT craneal, ICT
SÍNDROME METABÓLICO/PANCREÁTICO	-Diabetes mellitus; intolerancia a la glucosa; resistencia a la insulina. -Hiperlipidemia -Obesidad centrípeta -HTA frecuente.	-QT, RT ,Prednisona prolongada, dosis altas Ciclosporina, Sirolimus
HIPOGONADISMO (disminución estrógenos y testosterona) / ALT. REPRODUCTIVA	-Retraso /interrupción de la pubertad (niños- adolescentes) -Infertilidad, menopausia precoz -Disfunción sexual (dispareunia, impotencia, disminución de la libido...)	-RT escrotal-testicular, ICT -Busulfán , Ciclofosfamida dosis altas -EICH (sequedad vaginal), hipogonadismo, depresión reactiva, alteración de la imagen corporal.
CARDIOVASCULAR	-Miocardiopatía: disminución FEVI (25%), Insuficiencia cardiaca (3-7%) -Pericarditis/ derrame pericárdico -Coronariopatía	-Antracilinas (Doxorrubicina, Daunorubicina, Idarrubicina, Mitoxantrone); Sobrecarga férrica -EICHc -RT mantle, mediastínica. Disminución hormonas gonadales y GH, síndrome metabólico/pancreático.
RESPIRATORIO	-Alteración obstructiva: bronquiolitis obliterante -Alteración restrictiva (disminución de la capacidad de difusión de CO2 y/o disminución de la capacidad vital); Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) -Neumonitis intersticial linfocitaria -Proteinosis alveolar (infiltrados alveolares difusos, PAS+ en LBA) -Hipertensión pulmonar	-EICH c (20-35%) -QT (bleomicina, Busulfan, Metotrexate), RT (10-30%) -QT, RT
RENAL	-Nefritis -Alteración glomerular -Alteración tubular (proximal) -Síndrome nefrótico -Síndrome hemolítico urémico (SHU)	-Radioterapia -Ciclosporina, Tacrolimus -QT (Cisplatino, Ifosfamida, Ciclofosfamida) -EICHc -QT (mitomicina); Tacrolimus, Ciclosporina, Sirolimus
NEUROLÓGICO	-Leucoencefalopatía -Trastornos vasculares (ACVA, isquemia transitoria) -Migrañas	-RT craneal, ICT, QT (metotrexate EV dosis altas-Intratecal), Ciclosporina -RT craneal, ICT, QT (metotrexate EV-dosis altas- Intratecal)

Órgano/Afectación	Síntoma	Causa
NEUROPSICOLÓGICO (especialmente en niños y adolescentes)	-Déficits funcionales: habilidades motoras, espaciales, visuales -Déficits cognitivos: alteraciones de memoria, atención, inteligencia	-RT craneal, ICT (menos frecuente) +/- Busulfan dosis altas, Metotrexate intratecal o EV dosis altas
APARATO LOCOMOTOR	- <u>Óseo</u> : Osteoporosis, Necrosis avascular (cadera 88%, rodilla 10%, muñeca, tobillo y húmero) - <u>Muscular</u> : Miopatía Miositis - <u>Articular</u> : Contracturas esclerodermiformes Artropatía autoinmune	-Esteroides, fallo gonadal, déficit de GH, falta de ejercicio, dieta pobre en calcio, hipogonadismo -Esteroides -EICHc -EICHc -Disregulación inmune postTPH
PIEL Y FANERAS	-Alopecia -Onicolisis -Alteraciones de la pigmentación -Alteraciones esclerodermiformes -Nevus pigmentados benignos	-EICHc (la alopecia puede darse por RT craneal+ICT en ocasiones separadas)
OJO	-Cataratas (3-5 años post) -Queratoconjuntivitis seca -Coriorretinitis	-ICT dosis única 25%; ICT fraccionada 25-80%; Esteroides prolongados-dosis altas. QT sola (20%) -Daño glandular por ICT y/o EICH -Infecciosa: CMV, Toxoplasma, Cándida
OÍDO	-Sordera neurosensorial	-Cisplatino, Carboplatino -Antibióticos (aminoglucósidos) -RT local incluyendo área de oído /ICT
BOCA	-Xerostomía, Liquen, Leucoplakia (Dificultad para masticación y deglución) -Esclerosis (Dificultad para abrir la boca)	-ICT(40%), EICH -EICH
DENTAL/CRANEOFACIAL	-Niños: alteración en el desarrollo del esqueleto craneo-facial; alteración en la dentición -Adultos: periodontitis, caries	-RT craneal; ICT -RT, ICT, Mucositis y afectación por EICH que impiden una buena higiene.
DIGESTIVO	-Malabsorción, diarrea y pérdida de peso -Estenosis esofágica (Disfagia)	-EICHc
HEPÁTICO	-Hepatitis viral -Alteración enzimática, Cirrosis biliar	-Transfusional -EICHc, Hepatitis viral, Sobrecarga férrica
HEMOSIDEROSIS (88% largos supervivientes)	-Aparición/Agravamiento de disfunción orgánica (hepática y cardíaca sobretodo) -Aumento del riesgo de infecciones oportunistas	-Diseritropoyesis prolongada y aumento de la absorción de hierro -Transfusiones repetidas de C.Hematíes
SEGUNDAS NEOPLASIAS	-LANL /SMD (8-25%) : 2-5 años post - <u>Linfomas no Hodgkin</u> (1-20%): (la mayoría se presentan en el primer año postTPH) - <u>Tumores sólidos</u> : mama (RR-6), tiroides (RR 5.8), cerebro (RR-4.3); otros: hígado, hueso, glándulas salivares y cavidad oral, piel. (>5 años post, incidencia creciente)	-Agentes alquilantes, Inhibidores de topoisomerasa II -Inmunosupresión T severa prolongada en aloTPH, Infección por virus Epstein-Bar; -RT campos pre TPH +/- ICT.

"Manual de Transplante Hematopoyético" E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010

"Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

ANEXO 13

CONTROLES ANALÍTICOS RUTINARIOS: Fase hospitalaria y extrahospitalaria precoz

Fase Hospitalaria (Acondicionamiento y neutropenia)	
Hemograma completo	Diario
Bioquímica básica (Creat, Glucosa-Urea-Na, K) (GUI)	Diario
Enzimograma hepático, Bilirrubina	2-3 veces /semana
Proteínas, albúmina, Prealbúmina	2-3 veces / semana
Calcio, Fósforo, Magnesio	2-3 veces / semana
Estudio de coagulación	1-2 veces /semana
Niveles de fármacos inmunosupresores (aloTPH)	1-2 veces / semana
Cultivos de vigilancia *	1 vez /semana
En pacientes con NPT, además vigilar:	
-Zinc, Cobre, Selenio, vitamina B12, folatos	1 vez / mes

* para detección de colonización: Aspergillus: frotis nasal y antígeno galactomanano; coprocultivo para candida, hemocultivo de catéter, urocultivo; Cultivos ambientales: agua, aire.

Fase Extrahospitalaria precoz (Prendimiento) : Primeros 100 días	
-Hemograma completo	1-2 veces /semana hasta asegurar el prendimiento completo y según la necesidad transfusional
Creatinina, GUI, calcio, fósforo, Magnesio; Enzimograma hepático, proteínas, albúmina	1 vez / semana
Niveles de inmunosupresores (alo TPH)	1 vez /semana
PCR CMV y Ag Galactomanano (alo TPH)	1 vez / semana
Estudio de Quimerismo (alo TPH)	Días + 30, +60, + 90.

(Los controles analíticos de los pacientes son orientativos y se modificarán en función de la situación del paciente y presencia de complicaciones).

“Manual de Trasplante Hematopoyético” E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010

“Practical Hematopoyetic Stem Cell Transplantation” AJ Cant, A Galloway, G Jckson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

“The BMT data Book” K Atkinson. Cambrige Edition, 2006.

ANEXO 14

CONTROLES A LARGO PLAZO

<p>Calendario de visitas en la fase extrahospitalaria tardía en ausencia de complicaciones (Peso, TA, Hemograma, perfil renal y perfil hepático en cada visita)</p>
<p>-Control cada 1-2 meses el 1º año</p>
<p>-Control cada 3 meses el 2º año</p>
<p>-Control cada 6 meses del 3º-5º año</p>
<p>-Control anual a partir del 5º año</p>

		Primer año (mes post TPH)			>1º año	
		3	6	12	Semestral	Anual
OJOS	Agudeza visual, fondo de ojo, lámpara de hendidura, test de Schirmer	X	X	X		X
OÍDO	Audiometría (fin de controles 4º año)		X	X		X
BOCA	Revisión odontológica		X		X	
PULMON	Pruebas de Función Respiratoria (PFR) (fin de controles 4º año)	X	X	X	X	
CORAZÓN	Ecocardiograma		X			X
HÍGADO	Serología de Hepatitis B y C	X	X	X		
ÓSEA	Densitometría ósea					X
						X
TIROIDES						
	TSH, T3, T4		X			X
GÓNADAS	LH, FSH, estradiol, prolactina (mujeres); testosterona (hombres)	X	X	X		X
	-Ecografía pélvica					X

"Manual de Transplante Hematopoyético" E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010

"Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation" AJ Cant, A Galloway, G Jackson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.

ANEXO 15

CALENDARIO VACUNAL

Vacuna	Tiempo post TPH para iniciar la vacunación	Número de dosis de vacuna
Neumococo (conjugada)	3-6 meses	3 (intervalos mensuales)
Neumococo (polisacárida)	12-24 meses	2 dosis (intervalo anual)
Tétanos, Difteria, Pertusis acelular	6-12 meses	3
Haemophilus Influenzae (conjugada)	6-12 meses	3
Polio inactivada	6-12 meses	3
Influenza inactivada	4-6 meses	1-2 (separadas 1 mes) ^a
Hepatitis B recombinante	6-12 meses	3
Meningococo (conjugada)	6-12 meses	1
(triple vacuna) ^b Sarampión ^c , Parotiditis, Rubéola,	24 meses	1-2

^a Se recomiendan 2 dosis en niños menores de 9 años y en adultos vacunados antes de los 6 meses post TPH

^b Contraindicada antes de los 2 años, en caso de EICH activa o tto inmunosupresor.

^c Sarampión: indicada en todos los niños y adultos seronegativos.

“Guidelines: Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients” P Ljungman, C Codornier. Bone Marrow Transplantation, 2009; 44: 521-526.

“Manual de Trasplante Hematopoyético”E Carreras, M Rovira, C Martínez. Editorial Antares, 2010.

“Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation” AJ Cant, A Galloway, G Jckson. Blackwell Publishing, 1ª Edición, 2007.