



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública

FACULTAT DE MEDICINA

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública

TESIS DOCTORAL

Títol:

**“Complicaciones neurológicas en niños sometidos a
trasplante alogénico de progenitores
hematopoyéticos”**

Autora: Eulàlia Turón Viñas

Tutora: Prof. Dra. Isabel Badell Serra

Directora: Dra. Susana Boronat Guerrero

2020

AGRAÏMENTS

M'agradaria recordar i agrair a totes aquelles persones que m'han ajudat, no només en l'elaboració d'aquesta tesi, sinó també en compaginar-la amb el dia a dia, tant a la feina com a casa. Sense ajuda això hagués estat impossible.

A la doctora Isabel Badell, per compartir amb mi la seva àmplia experiència en el maneig dels nens sotmesos a transplantament de progenitors hematopoètics i per la seva guia constant durant l'elaboració d'aquest projecte. A la doctora Susana Boronat, pels seus savis consells, per la confiança i especialment per l'esprint final.

Al doctor Gich, del Servei d'Epidemiologia de l'Hospital de Sant Pau, per les seves lliçons d'estadística i la seva infinita paciència per fer-me entendre uns conceptes que d'inici em semblaven incomprendibles.

Als companys del servei de Pediatria, metges, infermers, administratius, perquè formen part de les cures d'aquests nens, i, per tant, d'aquesta tesi.

Als meus pares i germans, cunyats i nebots, perquè moltes de les hores dedicades a la tesi les he robat del temps d'estar amb ells. Per les "converses de medicina" de les sobretauls. I per la paciència dels "no-sanitaris" que les aguantaven.

A en Rober, per tot. Gràcies pel recolzament, per ajudar-me a no defallir i per ocupar-te de tot, allà on jo no he pogut arribar. A en Daniel i l'Emma, els meus pekes, perquè sou l'empenta que em fa tirar endavant. Aquesta tesi va especialment dedicada a vosaltres tres.

A la meva família

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
Introducción.....	1
Material y métodos	1
Resultados	1
Conclusiones.....	2
2. SUMMARY	3
Introduction.....	3
Material and methods	3
Results	3
Conclusions.....	4
3. ABREVIATURAS	5
4. INTRODUCCIÓN	9
4.1. <i>EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS</i>	9
4.1.1. ¿En qué consiste el trasplante de progenitores hematopoyéticos?	9
4.1.2. Tipos de TPH	10
4.1.3. Fuentes de obtención de progenitores hematopoyéticos	11
4.2. <i>ACONDICIONAMIENTO DEL TPH</i>	12
4.2.1. Fármacos usados en el acondicionamiento	14
4.2.2. Indicaciones y efecto terapéutico	15
4.2.3. Efectos secundarios sobre el sistema nervioso.....	15
4.3. <i>IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL (TBI)</i>	18
4.3.1. Indicaciones y efecto terapéutico	18
4.3.2. Efectos secundarios sobre el sistema nervioso.....	19
4.4. <i>TRATAMIENTO DE SOPORTE EN EL TPH</i>	20
4.4.1. Profilaxis y tratamiento antiinfeccioso.....	20
4.4.1.1. Profilaxis.....	20
4.4.1.2. Tratamiento antiinfeccioso.....	22
4.4.1.3. Efectos de los antimicrobianos sobre el sistema nervioso	23

4.4.2. Profilaxis y tratamiento frente la enfermedad injerto contra receptor ...	26
4.4.2.1. Profilaxis	26
4.4.2.2. Tratamiento	27
4.4.2.3. Efectos secundarios sobre el sistema nervioso.....	28
4.5. COMPLICACIONES NO NEUROLÓGICAS DEL TPH.....	31
4.5.1. Introducción.....	31
4.5.2. Complicaciones infecciosas	32
4.5.3. Síndrome del implante.....	33
4.5.4. Enfermedad injerto contra receptor	34
4.5.5. Síndrome de obstrucción sinusoidal.....	35
4.5.6. Microangiopatía trombótica	36
4.6. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL TPH.....	38
4.6.1. Introducción.....	38
4.6.1.1. Complicaciones y tipo de TPH.....	39
4.6.2. Fases del proceso de TPH	40
4.6.2.1. Fase preimplante (día 0 a día 30 postrasplante)	40
4.6.2.2. Fase post-implante precoz (día +30 a día +100).....	41
4.6.2.3. Fase post-implante tardío (día +100 a día +365).....	42
4.6.3. Gravedad y pronóstico	43
4.6.4. Sintomatología	43
4.6.5. Exploraciones complementarias.....	44
4.6.5.1. Neuroimagen	44
4.6.5.2. Líquido céfalo-raquídeo.....	45
4.6.5.3. Electroencefalograma (EEG).....	46
4.6.6. Clasificación de las complicaciones neurológicas	48
4.6.6.1. Complicaciones infecciosas en el sistema nervioso	48
4.6.6.1.1. Infecciones bacterianas	52
4.6.6.1.2. Infecciones virales	55
4.6.6.1.2.1. Virus herpes humano 6 (VHH6).....	56
4.6.6.1.2.2. Citomegalovirus (CMV).....	63
4.6.6.1.2.3. Virus Epstein-Barr (VEB).....	64
4.6.6.1.2.4. Virus varicela-zóster (VVZ).....	66

4.6.6.1.2.5. Virus herpes simple 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2)	66
4.6.6.1.2.6. Virus JC	67
4.6.6.1.2.7. Virus BK.....	68
4.6.6.1.2.8. SARS-CoV2.....	69
4.6.6.1.2.9. Otros virus	70
4.6.6.1.3. Infecciones fúngicas	71
4.6.6.1.3.1. <i>Aspergillus</i>	71
4.6.6.1.3.2. <i>Candida</i>	73
4.6.6.1.3.3. Mucorales	74
4.6.6.1.3.4. <i>Cryptococcus</i>	74
4.6.6.1.3.5. <i>Histoplasma capsulatum</i>	74
4.6.6.1.4. Infecciones parasitarias: <i>Toxoplasma gondii</i>	75
4.6.6.2. Complicaciones vasculares	76
4.6.6.3. Toxicidad farmacológica.....	78
4.6.6.3.1. Leucoencefalopatía posterior reversible	79
4.6.6.3.2. Leucoencefalopatía por otros fármacos	82
4.6.6.4. Complicaciones metabólicas	82
4.6.6.5. Afectación en el sistema nervioso periférico	85
4.6.6.5.1. Complicaciones agudas sobre el sistema nervioso periférico ..	85
4.6.6.5.2. Complicaciones crónicas sobre el sistema nervioso periférico .	87
4.6.6.6. Carcinogénesis post-TPH.....	90
4.6.6.7. Enfermedad injerto contra receptor	91
4.6.6.8. Microangiopatía trombótica	96
4.6.6.9. Trastornos inmunomediados	98
5. JUSTIFICACIÓN.....	101
6. HIPÓTESIS	103
7. OBJETIVOS.....	105
7.1. <i>Objetivo general</i>	105
7.2. <i>Objetivos específicos</i>	105
8. PACIENTES Y MÉTODOS	107

8.1. Diseño del estudio	107
8.2. Criterios de inclusión	107
8.3. Criterios de exclusión	107
8.4. Variables a estudio	108
8.8. Análisis estadístico	109
9. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	111
9.7.1. Descripción de los pacientes	111
9.7.2. Descripción del TPH	114
9.7.2.1. Fármacos recibidos	116
9.7.3. Complicaciones no neurológicas	116
9.7.3.1. Enfermedad injerto contra receptor	116
9.7.3.2. Síndrome del implante	117
9.7.3.3. Reactivación de infecciones latentes previas	117
10. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS	119
<i>Período pre-implante (0-30 días)</i>	123
<i>Período post-implante precoz</i>	124
<i>Período post-implante tardío</i>	126
10.1. Infecciones del SNC	135
10.2. Complicaciones vasculares	143
10.3. Toxicidad farmacológica	146
10.3.1. Convulsiones por fármacos	146
10.3.2. Leucoencefalopatía posterior reversible	150
10.3.3. Cefalea por fármacos	154
10.3.4. Leucoencefalopatía tóxica	155
10.3.5. Encefalopatía tóxica	156
10.4. Encefalopatía de causa metabólica	156
10.5. Complicaciones sobre el sistema nervioso periférico	158
10.6. Recaída de la enfermedad de base sobre el sistema nervioso central ..	163

11. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES	165
11.1. <i>Pacientes fallecidos.....</i>	165
11.2. <i>Pacientes que han sobrevivido.....</i>	170
12. DISCUSIÓN	173
12.1. <i>Descripción de la serie</i>	173
12.2. <i>Tipo de complicación neurológica</i>	175
12.3. <i>Factores de riesgo.....</i>	177
12.4. <i>Diagnóstico.....</i>	179
12.5. <i>Morbimortalidad.....</i>	179
12.6. <i>Complicaciones sobre SNP.....</i>	181
12.7. <i>Infecciones del SNC.....</i>	182
12.8. <i>Toxicidad farmacológica.....</i>	187
12.9. <i>Patología vascular cerebral.....</i>	190
12.10. <i>Encefalopatía metabólica</i>	191
12.11. <i>Enfermedad injerto contra receptor cerebral</i>	193
13. IMPLICACIONES PRÁCTICAS	195
13.1. <i>Propuesta de manejo diagnóstico inicial</i>	195
13.1.1. <i>Fase de acondicionamiento y preimplante</i>	196
13.1.2. <i>Fase post-implante precoz</i>	201
13.1.3 <i>fase post-implante tardía</i>	202
14. CONCLUSIONES	205
14.1. <i>Objetivo general</i>	205
14.2 . <i>Objetivos específicos.....</i>	205
15. FORTALEZAS	207
15.1. <i>En relación con las características de la población de estudio.....</i>	207

15.2. <i>En relación con el diseño del estudio</i>	207
16. LIMITACIONES	209
16.1. <i>En relación con el tamaño muestral</i>	209
16.2. <i>En relación con el diseño del estudio</i>	209
17. BIBLIOGRAFÍA	211
18. ÍNDICE DE TABLAS	233
19. ÍNDICE DE FIGURAS	235
20. ÍNDICE DE ALGORITMOS	237

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una técnica curativa para un gran número de patologías, la mayoría de las cuales no disponen de otro tipo de tratamiento. Precisa de un tratamiento de acondicionamiento, tanto quimioterapia como radioterapia, que conlleva frecuentes efectos secundarios. Además, puede provocar algunas complicaciones, de las cuales las neurológicas son de especial importancia debido a la elevada morbimortalidad que asocian.

El objetivo de este estudio es analizar las complicaciones neurológicas que se pueden presentar en el contexto del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, así como proponer un algoritmo diagnóstico-terapéutico inicial para estas complicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos analizado la evolución de 178 trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos realizados en el Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, entre los años 2003 y 2018. Se ha estudiado la aparición de complicaciones neurológicas y se han buscado factores de riesgo asociados. Se ha realizado un análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo en relación con la aparición de complicaciones neurológicas en general y también de los distintos tipos de complicaciones.

RESULTADOS

Se han encontrado 66 eventos compatibles con complicaciones neurológicas en 50 pacientes, de los cuales 30 fueron graves y 36 leves. Cuarenta y siete afectaron al sistema nervioso central y 19 al sistema nervioso periférico. Los factores de riesgo encontrados en relación con la aparición de complicaciones neurológicas son: la edad, la irradiación craneal, la depleción linfocítica de células CD45RA+, el síndrome del implante, el uso de micofenolato mofetilo, la EICR crónica, el

tratamiento inmunosupresor crónico y las reactivaciones del CMV y del VEB. Además, la aparición de complicaciones neurológicas incidió en la mortalidad de los pacientes. La supervivencia acumulada en los pacientes que sufrieron complicaciones neurológicas fue de $0,323 \pm 0,075$, mientras que la de los pacientes sin complicaciones neurológicas fue de $0,380 \pm 0,158$ al final del seguimiento.

CONCLUSIONES

Las complicaciones neurológicas en nuestra serie suceden en el 32,2% de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Los factores de riesgo para su aparición son la edad, la irradiación craneal, la depleción linfocítica de células CD45RA+, el síndrome del implante, el uso de micofenolato mofetilo, la EICR crónica, el tratamiento inmunosupresor crónico, y las reactivaciones del CMV y del VEB. La aparición de complicaciones neurológicas afectó a la mortalidad de estos pacientes. Se propone un algoritmo diagnóstico-terapéutico.

2. SUMMARY

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative treatment for many diseases, most of which do not have other curative options. It requires a conditioning treatment, both chemotherapy and irradiation, that confers frequent adverse reactions. It also can cause some complications, being the neurological complications of most importance, because of the high morbimortality rates associated to them.

The aim of this study is to analyse neurological complications and associated risk factors, and also to propose a diagnostic-therapeutic algorithm to manage these complications.

MATERIAL AND METHODS

We analysed the evolution of 178 allogeneic HSCT performed in the Paediatrics Service of the Santa Creu i Sant Pau Hospital, between 2003 and 2018. We studied risk factors and outcomes. Univariate and multivariate analysis have been performed to explore risk factors, associated not only to neurological complications in general, but also to all types of neurological complications.

RESULTS

Sixty-six events have been found among 50 patients, 30 of which were considered life-threatening. Forty-seven of these events affected the Central Nervous System and nineteen, the Peripheral Nervous System. Risk factors related to neurological complications in general were: age, cranial irradiation, CD45RA+ cell depletion, implant syndrome, the use of mophetil mycophenolate, chronic graft-versus-host disease, chronic immunosuppressive treatment and both CMV and VEB reactivations. Mortality was higher among patients who suffered from neurological complications. Cumulative survival was $0,323 \pm 0,075$ in patients who suffered

neurological complications and $0,380 \pm 0,158$ in patients who did not at the end of our follow-up.

CONCLUSIONS

Neurologic complications are found in the 32,2% of patients undergoing HSCT in our series. Risk factors related to them are age, cranial irradiation, CD45RA+ cell depletion, implant syndrome, the use of mophetil mycophenolate, chronic graft-versus-host disease, chronic immunosuppressive treatment and both CMV and VEB reactivations. Neurological complications caused higher mortality in our patients. A diagnostic and therapeutic approach is proposed.

3. ABREVIATURAS

- ACE2: Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2
- ACM: Arteria Cerebral Media
- ADV: Adenovirus
- aloTPH: TPH alogénico o alotrasplante
- Ara-C: Arabinósido de citosina
- ATG: Gammaglobulina antitimocítica (*Anti-Thymocyte Globulin*)
- autoTPH: TPH autólogo o autotrasplante
- CIDP: Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*)
- CIPS: Síndrome de Dolor Inducido por Inhibidores de la Calcineurina (*Calcineurin Inhibitors Pain Syndrome*)
- CMV: Citomegalovirus
- CN: Complicaciones Neurológicas
- CNI: Inhibidores de la Calcineurina (*Calcineurin Inhibitors*)
- CRS: Síndrome de Liberación de Citoquinas (*Cytokine Release Syndrome*)
- CsA: Ciclosporina
- DIHS: síndrome de Hipersensibilidad Inducida por Fármacos (*Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*)
- DNA: ácido desoxirribonucleico
- DnE: Donante no Emparentado
- DRESS: Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)
- EEG: Electroencefalograma
- ELISA: Assaig Immunosorbent Enllaçat amb l'Enzima (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)
- EICR: Enfermedad Injerto Contra Receptor
- EICRa: Enfermedad Injerto Contra Receptor aguda
- EICRc: Enfermedad Injerto Contra Receptor crónica
- EMG: Electromiograma
- EVO: Enfermedad Venoclusiva
- FLAIR: FLuid-Atenuated Inversion Recovery (secuencia de RM)

- GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico (*Gamma AminoButyric Acid*)
- G-CSF: Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos (*Granulocyte – Colony-Stimulating Factor*)
- Gy: Gray (unidad de medición de radiación)
- HLA: *Human Leucocyte Antigens* (antígenos leucocitarios humanos)
- HTA: Hipertensión Arterial
- HSA: Hemorragia SubAracnoidea
- IC: Intervalo de Confianza
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- LDH: Lactato Deshidrogenasa
- LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda
- LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda
- LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- MAT: Microangiopatía Trombótica
- MG: Miastenia Gravis
- MO: Médula Ósea
- MRSA: *Staphylococcus aureus* Meticilin-Resistente (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*)
- MRSE: *Staphylococcus epidermidis* Meticilin-Resistente (*Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis*)
- MTX: Metotrexate
- NK: *Natural Killers*
- NMDA: N-Metil D-Aspartato
- OIRDA: Brotes Intermitentes de Actividad Delta Posterior (*Occipital Intermittent Rythmic Delta Activity*)
- OR: *Odds Ratio*
- PALE: Encefalitis Límbica Aguda Posttrasplante (*Posttransplant Acute Limbic Encephalitis*)
- PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa (*Polymerase-Chain Reaction*)
- PH: Progenitores Hematopoyéticos
- PK: Piruvato Kinasa
- PLEDS: Descargas Epileptiformes Lateralizadas Periódicas (*Periodic Lateralized Epileptiform Discharges*)

- PNET: Tumor Neuroectodérmico Periférico Primitivo (*Peripheral Primitive NeuroEctodermal Tumor*)
- PRES: Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*)
- PTLD: Trastorno Linfoproliferativo posttrasplante (*Post-Transplant Lymphoproliferative Disease*)
- PTT: Púrpura Trombótica Trombocitopénica
- RC: Remisión Completa.
- RDT: Radioterapia
- RIC: *Reduced-Intensity Conditioning* (régimen de acondicionamiento de intensidad reducida)
- RM: Resonancia Magnética
- SCU: Sangre de Cordón Umbilical
- SHU: Síndrome Hemolítico Urémico
- SIADH: síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética
- SMD: Síndrome Mielodisplásico
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SNP: Sistema Nervioso Periférico
- SOS: Síndrome de Obstrucción Sinusoidal
- SP: Sangre Periférica
- TC: Tomografía Computerizada
- TBI: *Total Body Irradiation* (irradiación corporal total)
- TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
- TRM: *Transplant-Related Mortality* (mortalidad relacionada con el trasplante)
- UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
- VEB: Virus Epstein-Barr
- VHH6: Virus Herpes Humano tipo 6
- VHS: Virus Herpes Simple
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VVZ: Virus Varicela Zoster

4. INTRODUCCIÓN

4.1. EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

4.1.1. ¿EN QUÉ CONSISTE EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS?

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una técnica curativa para un gran número de patologías, la mayoría de las cuales no disponen de otro tipo de tratamiento (1). Fue realizado por primera vez por Thomas en el año 1957 (2,3), y consiste en la sustitución de la función medular del paciente por otras células progenitoras hematopoyéticas. Estos progenitores hematopoyéticos (PH) pueden ser del propio paciente (trasplante autólogo o autotrasplante) o de un donante (trasplante alogénico o alotrasplante) (4). Hay diferentes escenarios, los más frecuentes son:

- Enfermedad neoplásica sanguínea. Se debe sustituir el sistema hematopoyético del paciente por el sistema de otra persona sana (donante). Por tanto, en este caso se realizará un trasplante alogénico.
- Enfermedad grave del sistema inmune. El paciente necesita recibir PH de un donante con sistema inmune íntegro: no se trata de ninguna enfermedad neoplásica, pero también requerirá de un alotrasplante.
- Enfermedades metabólicas. El objetivo es infundir células que contienen el enzima que es deficitario en el paciente, para restablecer la vía metabólica alterada. Por tanto, en este caso también se precisaría de un alotrasplante.
- Tumor sólido. Algunos tumores sólidos precisan de quimioterapias muy agresivas para su curación, que implican una aplasia medular irreversible como efecto secundario. En este caso se plantearía un autotrasplante, con recogida de PH del propio paciente previo a la quimioterapia.

4.1.2. TIPOS DE TPH

Como hemos dicho, los trasplantes se clasifican en autólogos (del propio paciente) o alogénicos (de un donante). A su vez, los alogénicos se clasifican en función de si el donante tiene unos antígenos de histocompatibilidad idénticos al paciente o no, y también en función de si el donante es familiar o no.

En el **trasplante autólogo (autoTPH)**, el paciente ha sido previamente estimulado para movilizar células progenitoras de médula ósea hasta su sangre periférica. Tras dicha estimulación, se extraen los progenitores hematopoyéticos de la sangre periférica, se criopreservan y tras someter al paciente a una quimioterapia intensiva (que le provocará aplasia medular irreversible), se le reinfunden. En este caso, el tratamiento curativo es la quimioterapia, y el TPH sirve para tratar el efecto irreversible sobre la función medular que dicha quimioterapia produce.

En el **trasplante alogénico (aloTPH)**, los progenitores hematopoyéticos proceden de un donante. En función del grado de compatibilidad y del parentesco del donante, se clasifican en:

- Trasplante de donante emparentado idéntico. Generalmente se trata de un hermano que tiene todos los antígenos de compatibilidad estudiados idénticos al paciente, pero del que se presupone que habrá cierta incompatibilidad en otros antígenos no estudiados por no tratarse de un hermano gemelo. Para este tipo de TPH se estudian 6 alelos HLA: 2 HLA-A, 2 HLA-B y 2 HLA-C.
- Trasplante singénico: es un tipo de trasplante de donante emparentado idéntico en el cual el donante es el gemelo idéntico del paciente. En este caso se presupone una compatibilidad del 100% de los antígenos, incluso los no estudiados. Es el mejor escenario, ya que los progenitores hematopoyéticos que recibirá el paciente serán idénticos a los suyos.
- Trasplante de donante emparentado haploidéntico. El donante es un progenitor del paciente, y por tanto comparten la mitad de los antígenos de compatibilidad.
- Trasplante de donante no emparentado. Cuando el paciente no dispone de ningún donante familiar idéntico, la mejor opción es la de buscar un donante anónimo que presente los mismos antígenos de compatibilidad que el paciente, pero al no ser familiar se presupone que la compatibilidad no será

completa (hay otros antígenos no estudiados que pueden no ser idénticos). Para este tipo de TPH se estudian 8 alelos HLA: 2 HLA-A, 2 HLA-B, 2 HLA-C, 1 HLA-DR y 1 HLA-DQ.

Sea cual sea el tipo de TPH, los efectos secundarios más frecuentes serán:

- Pancitopenia por destrucción del sistema hematopoyético del paciente:
 - Anemia, por destrucción de la serie roja.
 - Leucopenia, por destrucción de la serie blanca, que provoca riesgo de infecciones.
 - Plaquetopenia, por destrucción de la serie plaquetar, con el consiguiente riesgo de hemorragias.
- Enfermedad injerto-contra-receptor (EICR): los linfocitos del donante reconocen los antígenos HLA del receptor como no propios y desencadenan una cascada de reacciones que atacan al organismo receptor.

Por tanto, además de la quimioterapia para eliminar su función medular, el receptor de TPH deberá recibir tratamiento para prevenir dichas complicaciones y también para tratarlas en caso que aparezcan.

4.1.3. FUENTES DE OBTENCIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Los PH pueden proceder de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical. En función de la procedencia, el tiempo desde la infusión hasta que éstos sean eficaces (momento del implante) va a variar; además, algunas de las complicaciones serán más frecuentes en función del origen de los PH que se infunden.

- Médula ósea (MO): esta es la fuente clásica. El tiempo medio entre la infusión y el implante es de aproximadamente 2 semanas. El principal inconveniente es la escasa disponibilidad por su dificultad en la extracción, ya que precisa punción ósea del donante bajo anestesia general o raquídea.
- Sangre periférica (SP): En sangre periférica hay menos PH en comparación con la médula ósea, por lo que se precisa estimulación con factores estimulantes de colonias para que estas células sean movilizadas desde la

MO hasta la SP. En general se precisa gran cantidad de sangre y a veces no se obtiene el número de células necesario, requiriendo varias extracciones. Además, hay mayor cantidad de linfocitos T maduros que en médula ósea, por lo que el riesgo de EICR será mayor. Debido a la necesidad de extraer grandes volúmenes de sangre, el donante deberá ser adulto.

- Sangre de cordón umbilical (SCU): Actualmente está incrementando su uso debido a que cada vez hay mayor disponibilidad. El principal inconveniente es que los PH que se infundirán son inmaduros por pertenecer a un recién nacido. Esto es especialmente relevante en el caso del sistema inmune, ya que no presentará inmunidad adquirida (linfocitos T memoria), y por tanto el riesgo de infecciones será mayor. Además, debido a que son PH inmaduros, pueden tardar en implantarse hasta 3 semanas. En cambio, presenta otras ventajas respecto a las otras fuentes de PH: básicamente, al no disponer de tantos linfocitos T maduros, el riesgo de EICR será menor, y esto hace que se pueda permitir un menor grado de histocompatibilidad entre donante y receptor.

4.2. ACONDICIONAMIENTO DEL TPH

Antes de un TPH se debe provocar la aplasia medular del paciente con el objetivo de eliminar el sistema hematopoyético del paciente para posteriormente infundir el nuevo. Para ello se requiere un tratamiento de acondicionamiento, generalmente quimioterapia a altas dosis, con o sin irradiación corporal total. Este tratamiento conlleva muchos efectos secundarios y puede predisponer a varias complicaciones, algunas de las cuales mejorarán tras el implante de la médula nueva (por ejemplo, las complicaciones infecciosas y hemorrágicas), pero otras persistirán e incluso empeorarán (como la EICR) a lo que se sumarán los efectos secundarios de los fármacos que se precisen para el control de dichas complicaciones, que se añadirán a los síntomas ya presentes. La afectación del sistema nervioso central en el TPH se estima según las series entre 11 y 65% (90% en estudios necrópsicos) (5), y es la causa de muerte en el 9-17% (6).

Por ello, la tendencia en los últimos años ha sido el usar regímenes menos mielotóxicos para disminuir los efectos secundarios (7). Así, básicamente se describen 3 tipos de acondicionamiento, en función de su intensidad: régimen mieloablatoivo, régimen no mieloablatoivo y régimen de intensidad reducida.

El término **mieloablatoivo** se refiere al acondicionamiento que no permite la recuperación hematológica del propio paciente. Se usan diferentes combinaciones de agentes que se espera que produzcan pancitopenia profunda y mieloablación en 1-3 semanas desde la administración; además las combinaciones de fármacos son diferentes según qué fuente de PH se use.

Los regímenes **no mieloablatoivos**, en cambio, causan mínima pancitopenia y no requieren infusión de PH. Estos regímenes no se consideran mieloablatoivos porque no condicionan una supresión irreversible del sistema hematológico del paciente, pero sí provocan una supresión del sistema inmune, la cual permitiría que los progenitores hematopoyéticos infundidos implantaran correctamente (8). Al usarse dosis más bajas de los fármacos, en general estos regímenes son menos tóxicos.

Finalmente, el régimen de acondicionamiento de **intensidad reducida (Reduced-Intensity Conditioning, RIC)** es un régimen intermedio entre estos dos anteriores. Produce pancitopenia grave y, aunque podría aparecer recuperación hematológica autóloga en unas semanas, se acostumbra a seguir también de infusión de progenitores hematopoyéticos porque el tiempo de recuperación prolongado aumentaría significativamente la morbimortalidad (8). Con este tipo de acondicionamiento se ha visto que la mortalidad no asociada a recaída de la enfermedad es menor, y en general se considera que produce menos complicaciones por ser menos tóxico. A pesar de que son menos frecuentes, las complicaciones pueden aparecer, como la EICR, infecciones oportunistas, toxicidad en varios órganos y complicaciones neurológicas (9–11). La mayoría de protocolos incluyen fármacos igualmente tóxicos, como fludarabina o busulfán. De hecho, Junghanss et al en el 2002 (12) encontraron que el acondicionamiento de intensidad reducida, en comparación con el mieloablatoivo clásico, más que disminuir el riesgo de infección, lo que hacía era retrasarlo, y lo atribuían al retraso en la reconstitución de células T específicas. Su principal inconveniente, sin

embargo, es que se relaciona con tasas más elevadas de fallo de implante o de recaída de la enfermedad de base. Está sobre todo indicado en enfermedades no neoplásicas, como metabólicas o inmunodeficiencias, en los que se podría permitir un quimerismo mixto (4).

4.2.1. FÁRMACOS USADOS EN EL ACONDICIONAMIENTO

Para los **regímenes mieloablativos**, tradicionalmente se han usado ciclofosfamida (200 mg/kg) con irradiación corporal total (*total body irradiation*, TBI) de 10Gy o bien ciclofosfamida con busulfán (16 mg/kg) (8). Otros fármacos incorporados posteriormente que también se consideran mieloablativos son: melfalán, arabinósido de citosina, etopósido, carmustina, o fludarabina (4,13).

En cambio, la mayoría de expertos coinciden en que regímenes con algunos de los anteriores fármacos, usados a dosis bajas, pueden ser considerados como **no mieloablativos**: busulfán <9 mg/kg de peso, melfalán <140 mg/m² de superficie corporal o tiotepa <10mg/kg de peso. Además, también se consideraría no-mieloablativo si se asocia a TBI < 500 Gy en fracción única o < 800 Gy en varias fracciones (4).

Finalmente, los protocolos más comúnmente usados considerados **de intensidad reducida** son:

- Si la fuente de PH es sangre periférica o médula ósea: busulfán (dosis bajas) + fludarabina, busulfán + fludarabina +TBI, fludarabina + melfalán.
- Si la fuente de PH es sangre de cordón umbilical: ciclofosfamida + fludarabina + tiotepa + TBI, ciclofosfamida + fludarabina + TBI o tiotepa + fludarabina + busulfán + gammaglobulina antitimocítica (14).

4.2.2. INDICACIONES Y EFECTO TERAPÉUTICO

El objetivo del tratamiento quimioterápico previo al TPH es:

- En el caso de las neoplasias sanguíneas, eliminar las células malignas antes de infundir las PH nuevas. Para plantear un TPH, la enfermedad hematológica de base debería estar en remisión. Se considera remisión completa a la ausencia de células blásticas en el análisis histopatológico de médula ósea y líquido cefalorraquídeo (LCR), evaluados 2 semanas antes del TPH. Se considera remisión parcial la presencia de >5% de linfoblastos en aspirado de médula ósea en las 2 semanas previas al TPH. A veces un paciente que estaba en remisión completa recae antes del TPH por lo que se debe reinstaurar quimioterapia de nuevo para conseguir una segunda remisión completa. Los mejores resultados de TPH se obtienen en remisión completa, especialmente si se trata de la primera remisión completa del paciente.
- En cualquier tipo de TPH, otro objetivo es el de eliminar el sistema inmune del paciente para evitar que rechace el injerto.

4.2.3. EFECTOS SECUNDARIOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Los fármacos usados en el acondicionamiento pueden provocar neurotoxicidad aguda, sobretodo el **busulfán**.

- Busulfán es usado en regímenes mieloablativos y de intensidad reducida; puede cruzar la barrera hematoencefálica y ha sido implicado como agente productor de frecuente neurotoxicidad. De hecho, el factor limitante de la dosis usada de busulfán es la toxicidad en el sistema nervioso central. Su efecto secundario más frecuente es la aparición de crisis epilépticas, habitualmente generalizadas. El electroencefalograma (EEG) puede mostrar polipuntas difusas, descargas de punta-onda seguido de enlentecimiento de la actividad de base mezclado con ondas lentas difusas y brotes aislados de ritmos delta y theta. Su incidencia, si se administra profilaxis anticomicial, se estima del 1,3%, pero sin dicha profilaxis el riesgo es de alrededor del 10% (15,16). Las crisis suelen aparecer en el tercer o

cuarto día de tratamiento, y suelen resolverse sin secuelas (17). Además de crisis, puede provocar parestesias, las cuales se pueden evitar infundiendo el fármaco a ritmo más lento, alucinaciones y encefalopatía reversible.

Por todo esto, se deben monitorizar los niveles de busulfán para minimizar la neurotoxicidad y el riesgo de recaída en los pacientes que reciben este fármaco. Además, se debe asociar un fármaco antiepiléptico mientras dura el tratamiento con busulfán, para disminuir el riesgo de crisis, que se puede retirar cuando se ha eliminado totalmente el fármaco (18). Los fármacos más frecuentemente usados como profilaxis antiepiléptica son:

- Fenitoína es el fármaco clásicamente usado para la profilaxis de las crisis inducidas por busulfán. Sin embargo, la fenitoína es un fármaco inductor del metabolismo hepático, y podría acelerar el metabolismo del busulfán, por lo que actualmente se prefieren otros fármacos.
- Benzodiacepinas (loracepam y clonacepam los más estudiados), con el inconveniente de la importante sedación que producen.
- Levetiracetam es un antiepiléptico de segunda generación, con menos efectos secundarios, sin grandes interacciones con otros fármacos y no es inductor del metabolismo hepático, por lo que es un buen fármaco para una profilaxis óptima para las crisis inducidas por busulfán. Su único inconveniente es una leve mielosupresión en un porcentaje bajo de pacientes por lo que se debe monitorizar con hemogramas seriados y sustituir por otro anticomicial si fuera preciso (9,19,20).

Sea cual sea el fármaco, en general se inicia su administración unas 12 horas antes de la primera dosis de busulfán y se mantiene hasta 24 horas después de la última dosis del fármaco quimioterapéutico. Aun así, algún paciente puede sufrir crisis, así como alteraciones electroencefalográficas aisladas (21).

Otros fármacos usados en acondicionamiento de los que se ha descrito toxicidad neurológica son:

- **Fludarabina:** análogo de purina. A dosis altas induce leucoencefalopatía tardía (20-60 días tras la exposición), por toxicidad sobre axones y oligodendrocitos. La

neurotoxicidad parece ser dosis-dependiente, excepto si se asocia a citarabina, ya que tendría efecto aditivo. Los síntomas incluyen neuropatía periférica, debilidad muscular, parálisis, piramidalismo, alteración del sensorio, alucinaciones, crisis, hasta afectación grave que puede acabar en coma y éxitus en pocos meses. En los supervivientes suele dejar importantes secuelas, en especial sobre la vía visual (desde daño en retina hasta ceguera cortical). No hay profilaxis ni tratamiento conocido. A nivel de neuroimagen destacan lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR en la sustancia blanca profunda. Además la fludarabina puede provocar una linfopenia prolongada que podría favorecer infecciones oportunistas como por ejemplo la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) inducida por infección por virus JC (15,17).

- **Tiotepa:** se describen alteración de sensorio o cefalea como efectos más frecuentes.
- **Etopósido:** se asocia a aparición de neuropatía periférica (22,23).
- **Ciclofosfamida:** se describen tanto la afectación del sistema nervioso central (encefalopatía lo más frecuente) como la afectación del sistema nervioso periférico (neuropatía periférica o afectación de pares craneales).
- **Arabinósido de citosina (Ara-C):** puede afectar sobre todo al cerebelo, con un cuadro clínico consistente en nistagmus, ataxia i habla escandida, hasta en un 10% de los pacientes tratados, y que puede evolucionar a encefalopatía en fases más avanzadas. La neuroimagen, realizada de forma precoz, suele ser normal, y en fases avanzadas muestra atrofia de cerebelo (4).

Además, se describe una **disfunción cognitiva por quimioterapia o radioterapia a largo plazo**. Esta se define como daño progresivo sobre el sistema nervioso central o periférico que aparece tras el tratamiento con los mismos, con deterioro cognitivo y de funciones superiores como síntoma principal. Muchos pacientes sometidos a agentes citotóxicos a altas dosis y a radioterapia en relación con un TPH sufren a largo plazo secuelas cognitivas; se ha descrito una prevalencia entre

20 y 60% según las series, pero todas incluyen pacientes adultos (19,24). Provoca desde un déficit en la destreza motora fina, hasta una disminución de la fluencia verbal y una disfunción ejecutiva. A nivel de neuroimagen, en la primera fase (aguda, 1-6 semanas) se observa hiperintensidad en sustancia blanca transitoria; en la fase tardía precoz (2-3 meses) se observan cambios difusos o focales en la sustancia blanca periventricular o profunda, ganglios de la base y tronco; finalmente, en la fase más tardía (meses o años tras el tratamiento), se observa leucoencefalopatía, microangiopatía o atrofia cerebral. También puede haber secuelas focales (hemorragias, telangiectasias, calcificaciones, pseudoquistes,...) (19,24). Los fármacos como metilfenidato o modafinilo pueden ser algo eficaces, y la rehabilitación puede tratar déficits y prevenir secuelas a largo plazo (15). En la literatura no hay datos sobre las secuelas cognitivas a largo plazo en niños.

4.3. IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL (TBI)

4.3.1. INDICACIONES Y EFECTO TERAPÉUTICO

La TBI fue el primer acondicionamiento usado para el TPH; consiste en irradiar con campos de fotones de alta energía la totalidad del cuerpo, y es una técnica utilizada tanto para la erradicación de células neoplásicas como para la supresión del sistema inmune. Se puede asociar a una quimioterapia intensiva en los regímenes mieloablativos o bien usarse a dosis bajas con quimioterapia también a dosis bajas para los regímenes de intensidad reducida.

Se considera muy efectivo pero debido a su elevada toxicidad progresivamente se han ido desarrollando protocolos de acondicionamiento no basados en TBI. Sin embargo, posteriormente algunos estudios han sugerido que si la enfermedad neoplásica de base había logrado diseminarse al sistema nervioso central (SNC), la quimioterapia podía no cruzar la barrera hematoencefálica mientras que la TBI sí sería eficaz. Esto hizo indicar acondicionamientos basados en TBI en leucemias con infiltración meníngea al debut. En cambio, un estudio del año 2017 comparó supervivencia entre pacientes con y sin afectación del SNC que fueron sometidos

a TPH siguiendo acondicionamiento sin TBI. Este estudio concluyó que no había diferencias en pronóstico en ambos grupos, ni tampoco respecto a estudios que usaban otros tipos de acondicionamientos (1).

4.3.2. EFECTOS SECUNDARIOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

La TBI se asocia a efectos secundarios importantes de forma generalizada: sobre el sistema cardiopulmonar, sobre la función renal, el sistema endocrino, además de provocar aparición de segundas neoplasias, entre otros efectos (1). A nivel de sistema nervioso, la radioterapia se ha asociado a daño en la sustancia blanca (mientras que la quimioterapia provoca patrones mixtos con alteración cortical y de sustancia blanca) (18), alteraciones vasculares que conducen a hemorragia o trombosis, atrofia cortical, calcificaciones,... Se describe también el llamado síndrome post-irradiación (25), que puede aparecer desde meses hasta años después de la irradiación, y consiste en un deterioro cognitivo progresivo, ataxia, convulsiones y, en niños pequeños, evolución similar a una parálisis cerebral infantil.

Además puede provocar daño endotelial, ruptura de la barrera hematoencefálica y por tanto puede empeorar la toxicidad de la quimioterapia que se administra concomitantemente (19).

Algunos estudios advierten que, si bien la TBI a dosis adecuadas no ha demostrado provocar deterioro cognitivo o secuelas a largo plazo, sí se observan dichos efectos cuando ésta se combina con fármacos como metotrexate, en especial si es vía intratecal (como parte del tratamiento de una leucemia previo al TPH). En estos pacientes se han descrito desde sutiles dificultades en aprendizajes en niños hasta trastornos graves como la leucoencefalopatía necrotizante. Algunas series encuentran evolución a secuelas neurológicas graves como tetraparesia o demencia en pacientes que ya presentaron algún déficit transitorio tras administración de metotrexate intratecal a los que posteriormente (incluso años después) se les administra radioterapia sobre el neuroeje (26,27).

4.4. TRATAMIENTO DE SOPORTE EN EL TPH

4.4.1. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO

4.4.1.1. PROFILAXIS

Desde la administración del acondicionamiento, hasta el implante y la recuperación del sistema inmune, el paciente está en alto riesgo de presentar infecciones. Con el fin de minimizar dicho riesgo, se administra profilaxis antimicrobiana desde el inicio. Cada centro probablemente tendrá su propio protocolo, con fármacos diferentes, pero todos ellos deben incluir al menos un antibiótico, un antifúngico, un antiviral y un agente eficaz frente *Toxoplasma gondii* (14).

En nuestro centro, los fármacos que se usan son:

- **Profilaxis antibacteriana:** se administra a partir del día -1. Los fármacos usados son ciprofloxacino (15 mg/kg cada 12 horas, máximo 500 mg cada 12 horas por vía oral) o cefuroxima (15 mg/kg al día repartido en 2 dosis por vía oral). En la mayoría de casos además se añade metronidazol (15-30 mg/kg al día por vía oral repartido en 2-3 dosis).
- **Profilaxis frente a *Toxoplasma gondii*:** el paciente recibe tratamiento con cotrimoxazol (5 mg/kg/d, 3 días a la semana) durante el tratamiento de acondicionamiento hasta el día del TPH fecha en la cual se suspende ya que el cotrimoxazol tiene efecto supresor de la médula ósea; una vez conseguido el implante medular se reinicia dicha profilaxis que se mantiene hasta alcanzar cifras de linfocitos T CD4+ superiores a 100/mcl. Este fármaco, además, se usa como prevención de las infecciones provocadas por el hongo *Pneumocystis jiroveci*. La dosis será la misma pero el tratamiento se continúa en general hasta 6 meses después de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor.
- **Profilaxis antifúngica:** se realiza profilaxis antifúngica desde el día -1 hasta el día +75 del TPH. En nuestro centro se administra tratamiento con

micafungina (1 mg/kg/d por vía oral) y se realiza monitorización de la antigenemia a *Aspergillus* (Galactomanano) 1-2 veces por semana. Dos determinaciones >0,5 o una única >0,8 son sospechosas de infección por *Aspergillus* por lo que se inicia tratamiento frente a éste y se suspende profilaxis.

- **Profilaxis antivírica:** los pacientes reciben profilaxis frente al virus herpes simple (VHS) y virus varicela zóster (VVZ) con aciclovir (500 mg/m²/d cada 8 horas por vía oral), desde el día -1 hasta la recuperación inmunológica. En el caso de pacientes con infección previa por citomegalovirus (CMV), se valorará la profilaxis con ganciclovir en lugar de aciclovir. Además, para la detección de posibles infecciones o reactivaciones, se realiza monitorización seriada mediante detección de DNA vírico por PCR en sangre, de los virus CMV y virus Epstein-Barr (VEB). También en situaciones de riesgo o ante sospecha clínica se monitoriza el virus herpes humano tipo 6 (VHH6) o el adenovirus (ADV). Si la PCR resulta positiva en 2 determinaciones consecutivas se inicia tratamiento antivírico anticipativo (*preemptive therapy*), como mínimo durante 2 semanas o hasta su negativización. Respecto a la prevención de la infección por virus respiratorios (influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial), se administra la vacuna antigripal a todo el personal sanitario que atiende a estos pacientes y a sus familiares, se debe evitar el contacto con cualquier persona que tenga algún síntoma catarral y en caso de aparición de síntomas respiratorios se debe realizar detección de antígenos virales en muestras respiratorias (técnicas de inmunofluorescencia y ELISA para los virus influenza, parainfluenza y virus respiratorio sincitial, y técnicas de PCR para el resto de los virus respiratorios).
- **Profilaxis antituberculosa:** sólo se administra en caso de presentar tuberculosis latente o si el paciente tiene antecedentes de enfermedad tuberculosa. En este caso se administra isoniacida (5 mg/kg/d oral, máximo 300 mg/d) mientras dure la inmunosupresión.

4.4.1.2. TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO

Para tratar las **infecciones bacterianas**, se usan antibióticos de amplio espectro de forma precoz y posteriormente, si se obtiene positividad de algún cultivo, se cambia a antibióticos frente a los que el germen aislado sea sensible. Algunos de los antibióticos más comúnmente usados son vancomicina (para cubrir estafilococos), meropenem o amikacina (para bacilos gramnegativos). En nuestro centro ante una fiebre en paciente inmunodeprimido se inicia tratamiento con vancomicina y ceftazidima, asociándose amikacina ante sospecha o confirmación de infección por bacilo gramnegativo para intentar tener doble cobertura frente a estas bacterias. El meropenem se usa ante sospecha de infecciones de origen gastrointestinal.

Respecto a las **infecciones víricas**, hay menos fármacos disponibles. Se usan ganciclovir (5mg/kg cada 12 horas por vía endovenosa) o foscarnet (60mg/kg cada 8 horas por vía endovenosa) para la infección o reactivación del CMV; para tratar la reactivación del VEB se usa rituximab (375 mg/m² de superficie corporal por vía endovenosa, una vez a la semana durante 4 semanas), asociado a disminución de la inmunosupresión; y para la infección por adenovirus se utiliza cidofovir (5 mg/kg por vía endovenosa, semanal durante 2 semanas y después 5 mg/kg cada 2 semanas, hasta que se negativice la PCR y que el paciente presente linfocitos totales superiores a $0,4 \times 10^9/L$).

Para las **infecciones fúngicas**, en general se usa anfotericina B liposomal o micafungina si no se ha usado en profilaxis para la Candidiasis, y voriconazol para *Aspergillus*.

Frente a **infecciones por *Pneumocystis jiroveci***, se usa cotrimoxazol a dosis altas, y para la **toxoplasmosis**, pirimetamina-sulfodiácina o clindamicina.

4.4.1.3. EFECTOS DE LOS ANTIMICROBIANOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

El uso de **antibióticos** se ha asociado, aunque poco frecuentemente, con efectos tóxicos sobre sistema nervioso central y periférico; además, existen interacciones entre éstos y los fármacos antiepilépticos que pueden predisponer a crisis comiciales. También algunas características del paciente, como la edad o ciertas enfermedades de base, pueden predisponer a la aparición de efectos neurotóxicos. Es importante conocer dichos efectos para detectarlos precozmente y suspender el antibiótico que lo provoca (28).

- Los **betalactámicos** (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactams) interfieren o inhiben la neurotransmisión del GABA, que provoca un estado de hiperexcitabilidad que disminuye el umbral convulsivo. Aunque con algunos de los fármacos de este grupo el riesgo de convulsión no es muy elevado, los pacientes con insuficiencia renal o la administración conjunta con fármacos nefrotóxicos puede potenciar este efecto, sobre todo en casos de infección del sistema nervioso central con disrupción de la barrera hematoencefálica (29,30). La cefalosporina más neurotóxica es el cefepime, responsable de encefalopatía de grado variable, sobre todo en contexto de insuficiencia renal, tanto en adultos como en niños (31,32). Los carbapenems, sobretodo imipenem, pueden provocar convulsiones, en las que el status epilépticos se asocia a mortalidad de hasta el 90% (33). En principio el riesgo de convulsiones con meropenem es menor, por lo que se prefiere este fármaco a imipenem, pero aun así las crisis pueden suceder. Un dato a tener en cuenta es la importante interacción que existe entre meropenem y valproato, de forma que el uso concomitante de estos dos fármacos hace que los niveles del segundo disminuyan significativamente en plasma y por tanto el paciente no estará protegido frente a las crisis. Para el tratamiento de las convulsiones secundarias al tratamiento con meropenem, así como para tratar las crisis de pacientes que están recibiendo meropenem, se deberían usar por tanto otros fármacos antiepilépticos diferentes del valproato.

- El efecto neurotóxico más frecuente de los **aminoglucósidos** es la ototoxicidad, por daño en el sistema auditivo y vestibular en el oído interno, probablemente por su efecto quelante de hierro (34–36). Además, aunque más raramente, los aminoglucósidos pueden producir encefalopatía, neuropatía periférica e incluso bloqueo neuromuscular, en caso de presentarse en contexto de fallo renal. En este grupo encontramos gentamicina y amikacina.
- Los efectos neurotóxicos de las **fluoroquinolonas** se pueden observar en el 1-3,3% de los pacientes, y en general son leves, como cefalea, mareo e inestabilidad. Sin embargo, a veces, pueden presentar efectos más graves, como agitación hasta la psicosis, delirium, encefalopatía, alteraciones visuales y crisis, tanto por inhibición de la neurotransmisión GABA como por activación de receptores glutamatérgicos NMDA. También se han descrito casos de neuropatía periférica que puede ser reversible al retirar el fármaco.
- Las **tetraciclinas** se usan poco frecuentemente pero cabe recordar que pueden producir hipertensión intracraneal benigna (37), al igual que la nitrofurantoína (38).
- Los **macrólidos** no suelen ser neurotóxicos aunque sí pueden provocar trastornos como delirium agudo o alucinaciones si se asocian a fármacos como la ciclosporina (39).
- El **linezolid** puede provocar neuropatía periférica y neuropatía óptica (40), en general irreversibles. Se aconseja seguimiento de la función visual que a los pacientes que reciben linezolid durante períodos prolongados.
- El **cotrimoxazol** se ha asociado a encefalopatía y psicosis en algunas series de casos, que se resuelven al retirar el fármaco (41).
- La **vancomicina** no se ha visto asociada en general a neurotoxicidad salvo casos de meningitis química y ventriculitis en algún caso al administrarla por vía intraventricular (42).

- El **metronidazol** se ha descrito como tóxico sobre cerebelo: ataxia, dismetría y disartria, además de producir lesiones hiperintensas en cerebelo y tronco en las secuencias T2 y FLAIR de la Resonancia Magnética (RM). Estas lesiones orientan hacia un mecanismo de swelling y son reversibles al retirar el fármaco. También se ha descrito neuropatía periférica, neuropatía óptica, disfunción autonómica, mareo, confusión y cefalea (42).

Algunos **antifúngicos** también pueden presentar neurotoxicidad. La **anfotericina B** puede provocar poco frecuentemente una encefalopatía reversible y un síndrome *Parkinson-like*. El **voriconazol** se asocia a alteraciones en la percepción visual. No hay descritos efectos secundarios sobre sistema nervioso central con el uso de **micafungina** (43).

Respecto a los antivirales:

- El **aciclovir** y el **ganciclovir** pueden tener efectos neurotóxicos reversibles, sobre todo si se asocian a daño renal: diferentes grados de encefalopatía, alucinaciones y crisis, llegando a status epiléptico que se resuelve al retirar el fármaco (44,45).
- El **foscarnet** se ha relacionado con el desarrollo de cefalea (>10%), además de confusión, convulsiones, neuropatía periférica o agitación (<1%).
- El **rituximab** se ha asociado a la aparición de parestesias, agitación e insomnio.
- El **cidofovir** también se ha asociado a cefalea como efecto secundario frecuente o muy frecuente.

4.4.2. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO FRENTE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR

4.4.2.1. PROFILAXIS

La incidencia de EICR varía entre 30 y 70% según la compatibilidad HLA del TPH. Los linfocitos y especialmente la subpoblación de linfocitos T son los responsables de la EICR. En esta enfermedad, los linfocitos T del donante reaccionan frente a los tejidos del receptor, a los que identifican como extraños. Puede afectar a múltiples órganos y provocar complicaciones graves y potencialmente letales.

El protocolo estándar de profilaxis se basa en algún fármaco de la familia de los **inhibidores de la calcineurina (CNI)**, que son básicamente la ciclosporina (CsA) y el tacrolimus, y a los que se pueden asociar otros fármacos como el **metotrexate**, los **corticoides** o el **micofenolato mofetilo**. Sin embargo, el uso cada vez más frecuente de PH procedentes de donantes no idénticos ha obligado a desarrollar otros protocolos alternativos. Debido a que las células responsables de la aparición de la EICR son los linfocitos T, la estrategia ha sido el de provocar una depleción de dichos linfocitos T. Esto puede realizarse **in vivo** (seroterapia mediante fármacos como la gammaglobulina antitimocítica, muromonab-CD3 o alemtuzumab, que se administran al paciente antes del TPH y eliminan los linfocitos T) o **ex vivo** (se eliminan los linfocitos previamente a la infusión del injerto de progenitores al paciente). El principal problema de estas técnicas es que los linfocitos T también son los responsables de la inmunidad frente a infecciones, por lo que una depleción completa e intensa provocaría una inmunosupresión muy grave y prolongada. La seroterapia con gammaglobulina antitimocítica produce una supresión de todos los linfocitos T, incluidos los linfocitos T memoria, que provoca riesgo elevado de infección viral (46). Además, la depleción completa de linfocitos T también se ha visto relacionada con un aumento del riesgo de recaída de la enfermedad de base, ya que también son las células que tienen un cierto efecto supresor de la aparición de células neoplásicas.

Para evitar los efectos secundarios de la seroterapia se han desarrollado técnicas de extracción de linfocitos T *naïve* (o CD45RA+), que son los responsables de la aparición de EICR, pero que permiten conservar los linfocitos T memoria (que son CD45RA-), los responsables de la protección frente infecciones y reactivaciones,

además de poseer efecto anti-leucemia. Por tanto, se podría administrar un injerto con mayor cantidad de linfocitos T memoria sin aumentar el riesgo de EICR y aportando mayor protección frente virus y más rápida reconstitución linfocítica a los 6 meses (46). Algunas experiencias con depleción linfocítica ex vivo por extracción de células CD45RA+ han dado como resultado pacientes con EICR corticosensible y baja incidencia de reactivación viral (47), aunque también se han descrito, sorprendentemente, elevado riesgo de fallo de implante o encefalitis por VHH6 (46,47).

Una vez iniciada la profilaxis frente a la EICR y tras los primeros días o semanas desde la recuperación granulocítica, si no se desarrolla EICR, se inicia descenso gradual de las dosis de los diferentes fármacos empleados como profilaxis, de forma secuencial hasta su retirada completa en los meses siguientes. Si se desarrolla EICR, estos fármacos se mantienen a dosis terapéuticas el tiempo necesario.

4.4.2.2. TRATAMIENTO

A pesar de administrar profilaxis, en muchos pacientes finalmente aparecerá clínica de EICR, sobre todo en los pacientes de alto riesgo (donantes no emparentados y no idénticos). Una vez ha aparecido la EICR será preciso iniciar su tratamiento. En general se usan fármacos que se han usado ya en profilaxis, aumentando su dosis o asociando varios de ellos. Así, en función de la profilaxis usada y la gravedad de la sintomatología, podemos ir añadiendo fármacos hasta el control clínico. Una vez alcanzado el control clínico se puede iniciar el descenso de la inmunosupresión hasta conseguir el tratamiento mínimo eficaz que permite el control de la sintomatología de EICR sin provocar una inmunosupresión más grave de lo necesario. Tendremos que plantearnos en todo momento mantener un equilibrio entre la inmunosupresión necesaria para controlar la EICR sin empeorar el estado infeccioso del paciente, o bien aumentar el riesgo de infecciones graves del paciente para controlar una EICR especialmente agresiva.

Para el tratamiento de la EICR crónica se precisa de un soporte multidisciplinario y un tratamiento inmunosupresor tanto sistémico como tópico, asociado a tratamiento de soporte. Debido a que hay poca evidencia en cualquiera de estos tratamientos, la mayoría tienen una fuerza de recomendación de categoría C (48).

Como tratamiento de primera línea de la EICR están los corticoides (categoría A, nivel de evidencia Ia), con o sin inhibidores de la calcineurina (C-1, nivel IIa); sin embargo, para el tratamiento de segunda línea no hay tanta evidencia, y se usan en general el micofenolato mofetilo, los inhibidores del mTOR (sirolimus), la fotoaféresis extracorpórea y la administración de células mesenquimales. También se pueden usar pulsos de metilprednisolona o rituximab en esta segunda línea de tratamiento. Finalmente si con estos fármacos no fuera suficiente, hay descritos otros fármacos en la literatura, que en casos aislados han demostrado cierta eficacia (metotrexate, hidroxicloroquina, clofazimina, pentostatina, imatinib, azatioprina, talidomida) (48).

4.4.2.3. EFECTOS SECUNDARIOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Los fármacos más frecuentemente usados tanto a dosis profilácticas como terapéuticas en la EICR son los **inhibidores de la calcineurina**, que además son los fármacos más neurotóxicos. Las complicaciones renales de estos fármacos son sus efectos secundarios más frecuentes, pero tras estos, los siguientes en frecuencia son los efectos neurológicos, con una prevalencia de entre 25 y 59% en los pacientes sometidos a TPH (49).

Tanto SNC como SNP pueden verse afectados, y pueden provocar desde efectos leves tales como el temblor o una neuropatía periférica (50), hasta graves, como encefalopatías. La neurotoxicidad puede aparecer independientemente de la dosis, pero parece que a dosis elevadas es más frecuente. Al parecer existe una toxicidad directa de la **ciclosporina** (CsA) sobre SNC, independientemente de la tensión arterial o la función renal, con apoptosis neuronal y muerte selectiva de los oligodendrocitos.

La CsA no cruza la barrera hematoencefálica en condiciones normales, pero el daño provocado por agentes condicionantes sobre todo TBI, o bien en contexto de infecciones, puede incrementar la penetración de los inhibidores de la calcineurina (15). Además, los corticoides que se usan para tratar la EICR pueden aumentar los niveles plasmáticos de CsA, por lo que pueden incrementar el riesgo de neurotoxicidad (19,21,51). La CsA además provoca daño endotelial que sería responsable de la aparición de lesiones isquémicas en contexto de microangiopatía trombótica. También provoca hipomagnesemia por afectación del túbulo renal, que a su vez altera el tono de los vasos sanguíneos (52).

La clínica asociada a la neurotoxicidad inducida por **ciclosporina** incluye, además del temblor o la neuropatía, crisis comiciales, la mayoría aisladas y generalizadas, y algunas veces seguidas de déficits post-críticos transitorios, como ceguera cortical o alteraciones conductuales; ataxia, afasia, desorientación, confusión, letargia, asterixis o alteraciones visoperceptivas, incluyendo alucinaciones. Todas estas complicaciones pueden aparecer con o sin alteraciones en la RM cerebral. Cuando se asocian a alteración en la neuroimagen se llama **síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)**, del que se estima una incidencia del 6-9% de los TPH (15,53). Se trata de una entidad bien definida clínica, electrofisiológica y radiológicamente, clásicamente asociada al uso de CsA en pacientes sometidos a TPH, aunque también se puede observar con otros fármacos, y parece ser independientemente de los niveles plasmáticos de CsA. Esta entidad se describe con más profundidad en el capítulo 5.

El **tacrolimus**, que es otro inhibidor de la calcineurina, puede producir una clínica neurológica similar a la que provoca la CsA, sobre todo en los primeros meses de tratamiento, cuando las dosis son más altas. La incidencia estimada de neurotoxicidad asociada a tacrolimus es del 30% (54), pero en general provoca síntomas leves como temblor fino de extremidades superiores (lo más frecuente), insomnio, cefalea, disestesias o fotofobia, en especial si se asocian a hipomagnesemia. Los efectos graves son poco frecuentes, pueden aparecer de forma precoz y también más tardía, e incluyen polineuropatía sensitivo motora desmielinizante severa multifocal, mutismo acinético, síndrome extrapiramidal con disartria pseudobulbar y opistótonos con severa rigidez, psicosis y PRES (15). Se

ha descrito también la aparición de un cuadro grave neurológico caracterizado por parkinsonismo, ataxia y cuadriparesia (18).

Además, el tacrolimus también se ha visto relacionado con el desarrollo de una angiítis, hasta en el 50% de los pacientes; la causa exacta se desconoce, pero puede ser debido a diferentes mecanismos entre los que están la disfunción microvascular y la neurotoxicidad directa por el fármaco, a los que se asocian otros factores como la irradiación craneal previa o la quimioterapia tanto sistémica como intratecal. En estos casos se debe disminuir o retirar el fármaco causante (48).

A nivel de sistema nervioso periférico, se ha descrito una forma clínica llamada síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina o CIPS (*calcineurin inhibitors- induced pain syndrome*), descrito en el apartado 4.6.6.5 (complicaciones sobre el sistema nervioso periférico).

Algunos protocolos también incluyen **metotrexate** en pautas cortas, de 3 días, a dosis bajas. Este fármaco bloquea la conversión de homocisteína a metionina y S-adenosil-metionina, vía muy importante en la mielinización del SNC. Además, bloquea el papel del folato en la síntesis y reparación del DNA. Puede provocar crisis comiciales o alteración del sensorio, pero también cefalea, vómitos, afasia, hemiparesia o parálisis de pares craneales. Suele provocar sintomatología de forma retardada, entre los 5 y los 14 días de la administración, sobre todo en pacientes mayores de 10 años; los síntomas en la mayoría de casos revierten en los siguientes 7 días sin secuelas. Otros efectos neurotóxicos del metotrexate, como el síndrome mielorradicular asociado a su administración intratecal, los infartos cerebrales, o la leucoencefalopatía necrotizante difusa, son prácticamente inexistentes cuando se usa a dosis bajas (15,18,25,55). Aun así, se ha descrito algún caso aislado de leucoencefalopatía con el uso de metotrexate endovenoso o intratecal, incluso a dosis bajas, si se asocia a radioterapia. Puede aparecer desde meses a años tras el tratamiento, provocando alteraciones de sensorio progresando hacia la demencia, pérdida de memoria y concentración, cambios de personalidad, crisis, paresias e incontinencia. Puede acabar en coma y éxitus. La neuroimagen muestra afectación de sustancia blanca con hiperseñal bilateral en T2 y FLAIR y realce focal temporal (55), y posteriormente evoluciona a ventriculomegalia ex

vacuo con atrofia cortical (17). La forma más grave de esta complicación es la leucoencefalopatía necrotizante diseminada (6), que se diagnostica radiológicamente si presenta focos de realce de contraste. Esta entidad conlleva una elevada mortalidad y graves secuelas en los supervivientes, con aparición posterior de calcificaciones intraparenquimatosas (6).

El **sirolimus** es otro fármaco usado para el tratamiento de la EICR, cuyo efecto secundario más frecuente es la cefalea. Pero también puede provocar trastornos más graves como la microangiopatía trombótica, que puede tener sintomatología neurológica y que se explica en capítulo aparte (4.5.6).

El **micofenolato mofetilo** puede provocar cefalea, insomnio y mareo.

Los **corticoides** se asocian también a cefalea, delirium, cambios del estado de ánimo con fases de manía o reacciones psicóticas. Estos efectos son agudos y ceden bajando la dosis del fármaco o suspendiendo el tratamiento. Tras su uso crónico, además, pueden inducir miopatía corticoidea. Finalmente, no hay que olvidar que inducen hipertensión arterial, que en un paciente plaquetopénico puede provocar hemorragias cerebrales, y más si se usa en combinación con fármacos inhibidores de la calcineurina (50).

El **alemtuzumab** se ha asociado en algunos estudios con aparición de síndrome de Guillain-Barré o bien de neuropatía óptica tóxica. También se ha relacionado con mayor incidencia de LMP por infección por virus JC en adultos.

4.5. COMPLICACIONES NO NEUROLÓGICAS DEL TPH

4.5.1. INTRODUCCIÓN

Todos los TPH conllevan riesgo de complicaciones, que son similares, pero pueden variar en gravedad según la modalidad de TPH empleado. En el adulto las complicaciones parecen ser igual de frecuentes en auto y en alotrasplante, sin

embargo las series infantiles muestran mayor incidencia en el trasplante alogénico (16,56). Dichas complicaciones se pueden clasificar en:

- Complicaciones derivadas de la aplasia medular: complicaciones hemorrágicas e infecciosas principalmente, derivadas de la plaquetopenia y la leucopenia respectivamente.
- Enfermedad injerto contra receptor.
- Síndrome del implante.
- Efectos secundarios de los fármacos aplicados, sobretodo quimioterapia y también fármacos inmunosupresores.
- Fallo de implante. Dado que el acondicionamiento ha provocado una aplasia medular irreversible, el fallo de implante implica un mantenimiento del estado de pancitopenia y la necesidad de un segundo TPH, con los efectos secundarios y las posibles complicaciones añadidas que esto conlleva.
- Además también se describen alteraciones que afectan a la microcirculación, como el síndrome de obstrucción sinusoidal, o al endotelio vascular, como la microangiopatía trombótica (50).

4.5.2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

El tratamiento de acondicionamiento previo al TPH provoca un período de inmunosupresión que finaliza con la completa sustitución del sistema inmune del paciente por el propio del donante; este período puede prolongarse hasta un año tras el TPH, especialmente la recuperación de la inmunidad celular, siendo variable dependiendo de la fuente de progenitores empleada, el acondicionamiento recibido y el grado de compatibilidad entre donante y receptor. A todos estos factores se suman los fármacos inmunosupresores usados como prevención o como tratamiento de la EICR, que pueden frenar esta recuperación inmune. Por tanto, en este período que va desde el acondicionamiento y hasta un año después del TPH, el riesgo de sufrir infecciones es muy elevado. Se han descrito 3 fases en el TPH que se asocian a diferentes tipos de infección:

- **Fase 1: fase neutropénica (0-30 días).** En este período destaca la presencia de neutropenia. Los patógenos más frecuentes son las bacterias,

hongos como *Candida spp*, y el virus del herpes simple. En los pacientes con inmunodeficiencias previas pueden aparecer también infecciones por *Aspergillus*.

- **Fase 2: fase intermedia (30-100 días).** En este período ya se ha producido el implante medular, por lo que se ha resuelto la neutropenia. En cambio, persiste la linfopenia debido al retraso en su reconstitución, que puede empeorar por la presencia de EICR aguda y del tratamiento inmunosupresor. Debido a que el déficit es principalmente a expensas de linfocitos, las infecciones que aparecerán serán sobre todo de origen vírico y fúngico: CMV, adenovirus, virus BK, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, candidiasis diseminada y aspergilosis.
- **Fase 3: fase tardía (>100 días).** En este período el riesgo de infección depende de la rapidez en completar la recuperación del sistema inmunitario, de la existencia o no de EICR crónica y de la persistencia e intensidad de su tratamiento. Las infecciones suelen ser secundarias a gérmenes encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), *Aspergillus*, *P. jiroveci* y virus varicela zóster.

4.5.3. SÍNDROME DEL IMPLANTE

Se trata de una entidad clínica consistente en una reacción inflamatoria sistémica aguda en el momento del implante del injerto. Su mecanismo no está aún bien descrito, se inicia aproximadamente en los días 1-3 tras la recuperación de neutrófilos y parece ser mediado tanto por células activadas como por citoquinas. Además también se ha descrito toxicidad en varios órganos, entre ellos el sistema nervioso periférico, debido al dimetil sulfóxido empleado como criopreservante del injerto (57–59).

El síndrome de implante se diagnostica mediante criterios diagnósticos:

- Criterios mayores (debe cumplirlos todos):
 - fiebre 38,3°C de causa no infecciosa
 - rash eritodérmico no tóxico

- edema pulmonar no cardiogénico o hipoxia
- Criterios menores (debe cumplir al menos 2):
 - alteración hepática (cifra de transaminasas previa del paciente multiplicada por 2, o bien bilirrubinemia total >2mg/dl)
 - insuficiencia renal (cifra de creatinina multiplicada por 2).
 - aumento de peso >2,5%.
 - encefalopatía transitoria inexplicada (4).

4.5.4. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR

La **enfermedad injerto contra receptor** puede afectar muchos órganos, como el sistema digestivo, hígado, piel, pulmones y sistema nervioso periférico, y muy infrecuentemente, el sistema nervioso central, en diferente gravedad (60); además, puede simular enfermedades autoinmunes como la esclerodermia o la trombocitopenia autoinmune (48). Su gravedad se clasifica de acuerdo al número de órganos afectados y la gravedad de la afectación (60).

La EICR aguda sucede en los primeros 100 días, y cuando aparece más allá de los 100 días se describe como EICR crónica. La EICR aguda se debe a la reacción del sistema inmune del donante, recién implantado, en un organismo receptor, que lo identifica como extraño. En cambio, en la patogénesis de la EICR crónica se implican factores diferentes: por un lado, se muestran epítomos de los tejidos dañados durante el acondicionamiento que son atacados por células presentadoras de antígenos del receptor. Esto provoca una activación de los linfocitos T del donante y una amplificación de la respuesta inmunitaria que sería la responsable de gran parte del daño tisular. También se ha descrito que el daño producido durante el acondicionamiento sobre el timo podría provocar una alteración en la generación de linfocitos T tras el aloTPH (48).

La relación con las complicaciones neurológicas es bidireccional: El 80% de los pacientes con complicaciones neurológicas sufren también EICR, y además la EICR crónica puede provocar alteraciones sobre el sistema nervioso.

El uso prolongado de fármacos inmunosupresores para la EICR aguda o crónica y su tratamiento se asocian con complicaciones severas. Se sabe que las complicaciones neurológicas son más frecuentes en los pacientes con EICR aguda o crónica que reciben inmunosupresión (15,20). Además estas complicaciones neurológicas se relacionan especialmente con los grados severos de EICR (grado III o más) (20). Las EICR aguda y crónica son definidas y clasificadas por gravedad según la clasificación de la CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) en el caso de la EICR aguda (61) y del National Institutes of Health para la EICR crónica (60).

4.5.5. SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL

El síndrome de obstrucción sinusoidal (anteriormente llamada enfermedad venooclusiva) se debe al daño directo sobre células endoteliales y hepatocitos provocada casi siempre por los fármacos usados en el acondicionamiento. Como factores de riesgo para su aparición encontramos:

- niños pequeños (o pacientes ancianos)
- sexo femenino
- enfermedad neoplásica de base que no está en primera remisión completa
- error innato del metabolismo como enfermedad de base
- enfermedad hepática o pulmonar previa
- irradiación abdominal previa
- acondicionamiento mieloablativo
- segundo TPH
- TBI o quimioterapia a altas dosis como parte del acondicionamiento
- metotrexate como profilaxis de EICH

Afecta a un 5-10% aproximadamente de pacientes sometidos a TPH y asocia una mortalidad de >90% a los 100 días tras el TPH.

Clínicamente suele iniciarse con afectación hepática más frecuentemente, y también pulmonar, y acostumbra a progresar a fallo multiorgánico (62).

Los criterios diagnósticos más usados para su diagnóstico incluyen:

- bilirrubinemia >2 mg/dl
- aumento de peso >5% del basal
- hepatomegalia blanda y/o ascitis

Para su confirmación, se precisa ecografía con doppler para valorar flujo en venas suprahepáticas, y en casos necesarios, biopsia hepática transyugular con medición de la presión de enclavamiento. Como prevención, en los casos de riesgo, se ha postulado el uso de heparina en infusión continua (por ejemplo, dentro de la nutrición parenteral). En casos en que aparezca la clínica se recomienda, además de medidas generales (restricción de líquidos, diuresis forzada, evitar fármacos hepatotóxicos, ácido ursodesoxicólico), el uso de defibrotide. Éste es un fármaco anticoagulante y profibrinolítico, que ha demostrado su eficacia en esta patología si se administra precozmente (13,62,63).

4.5.6. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

La microangiopatía trombótica (MAT) consiste en la oclusión de la microvasculatura por agregados plaquetares. Esto provoca una isquemia tisular que es la responsable del fallo de los diferentes órganos afectados, y además provoca ruptura de los hematíes que pasan a su través, con la consiguiente anemia hemolítica (Coombs negativa) y aparición de esquistocitos (64). De entre todos los órganos, el riñón es el más frecuentemente afectado, y clásicamente se ha entendido que cualquier afectación de cualquier otro órgano, para ser considerado como secundario a MAT, debe ir asociado a fallo renal. Esto actualmente está siendo revisado. La MAT asocia también muy frecuentemente afectación neurológica con diferentes grados de alteración de sensorio. A pesar de todo lo anterior, hoy en día aún no se acostumbra a diagnosticar MAT como causa de encefalopatía si no va asociado a clínica sugestiva de afectación renal por MAT (15). Un estudio que realizaba diagnóstico de MAT sin afectación renal, encontró una incidencia acumulada del 31% a los 100 días del TPH (65), mientras que otro estudio que sí tenía en cuenta la afectación renal halló una incidencia acumulada del 14% a 5 años (66).

A nivel analítico, además de anemia hemolítica Coombs negativa, plaquetopenia, aparición de esquistocitos y elevación de LDH, encontraremos ADAMTS-13 normal o normal/bajo (a diferencia de la MAT clásica) y aumento del sistema complemento.

No hay una única causa para la aparición de MAT, sino que se han descrito varios factores de riesgo; la principal dificultad es que en el paciente sometido a aloTPH a menudo coexisten varios de estos factores: daño endotelial producido por EICR, fármacos usados en el acondicionamiento (quimioterapia) o como profilaxis de EICR (inhibidores de calcineurina), uso de TBI, infecciones como CMV,... (67,68).

Existen unos criterios diagnósticos del *Blood and Marrow Transplant- Clinical Trial Network (BMT-CTN)* para la MAT (69):

- Fragmentación de eritrocitos: >2 esquistocitos/campo
- Test de Coombs directo negativo
- Elevación de LDH respecto su basal
- Disfunción renal y/o neurológica sin otra explicación

Existen otros criterios, del *International Working Group*, que incluyen:

- >4% de esquistocitos en sangre
- Trombocitopenia nueva o prolongada (<50000/mm³ o <50% del previo)
- Aumento reciente o persistente de LDH
- Disminución de haptoglobina sérica
- Disminución de hemoglobina o aumento de los requerimientos transfusionales

Ambos criterios han sido validados y son útiles para su diagnóstico (70). El tratamiento de esta entidad es difícil. Si se asocia a factores desencadenantes, como un fármaco, lo aconsejable es retirarlo. Si se asocia a infección por CMV, se debe tratar dicha infección. En casos graves, se ha intentado usar el mismo tratamiento que en casos de MAT no secundaria a TPH, como el eculizumab, un anticuerpo monoclonal anti C5a, que bloquea la vía del complemento anómala, aunque aún no hay evidencia suficiente para recomendar su uso sistemático en la MAT del paciente sometido a TPH (13,71).

4.6. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL TPH

4.6.1. INTRODUCCIÓN

De entre las complicaciones que sufre un paciente sometido a un TPH, las neurológicas son de las más importantes, no solo porque conllevan elevada mortalidad, sino también por las secuelas que aparecen a largo plazo en los supervivientes (9,72–74). De todas formas, afortunadamente, con los avances de los últimos años la mortalidad asociada al TPH ha ido disminuyendo, y las complicaciones neurológicas (CN) son también cada vez menos frecuentes (75). Se estima que en el 11-59% de los pacientes que se someten a cualquier tipo de TPH pueden aparecer complicaciones neurológicas (51,55,76) que varían de leves a complicaciones de elevado riesgo vital (15), y son la principal causa de muerte en el 10-15% de los pacientes (44,55). Otros estudios elevan la incidencia de complicaciones neurológicas en el TPH hasta el 60-70% (75). Además, algunos pacientes ya presentan alguna enfermedad neurológica previa (que puede ser apreciable clínicamente o no), que se descompensa en el proceso del TPH (50).

En un estudio de Bleggi-Torres en el año 2000 (5) en el cual revisaron necropsias de pacientes receptores de TPH se encontraron alteraciones histopatológicas en tejido cerebral en hasta el 90% de ellos; los hallazgos más frecuentes fueron las hemorragias (subaracnoidea e intraparenquimatosa principalmente), las infecciones (fúngicas y neurotoxoplasmosis en esta serie), y la encefalopatía de Wernicke. De todas formas, en muchas series se observan complicaciones neurológicas graves en presencia de fallo multiorgánico o afectación severa de otros órganos, hecho que podría explicar la elevada incidencia de hallazgos patológicos en las necropsias respecto a la relativa baja incidencia de clínica neurológica previa (9,51).

En general, a nivel neurológico, se describen complicaciones sobretudo secundarias a toxicidad farmacológica y metabólica, siendo más frecuentes en los primeros 100 días tras el TPH pero pudiendo aparecer también después (52). Las causas de dichas complicaciones son múltiples, y muy frecuentemente coexisten en el mismo paciente: toxicidad del régimen de acondicionamiento, EICR y su tratamiento (sobretudo inhibidores de la calcineurina), infecciones y su tratamiento,

plaquetopenia y trastornos de la coagulación, fallo hepático con coagulopatía asociada, o hipertensión arterial con plaquetopenia. También hay más complicaciones neurológicas si aparecen grados III-IV de EICR, en TPH que no sean de donante emparentado idéntico (55) y con el uso de TBI como acondicionamiento (77). La EICR aguda se ha asociado a lesiones cerebrales por daño endotelial (como la leucoencefalopatía posterior reversible), mientras que la EICR crónica se asocia a desmielinización. En niños se ha demostrado la aparición de secuelas neurológicas con el uso de ciclosporina en asociación con quimio y radioterapia (10,75).

Para algunos autores, además, parece que las complicaciones neurológicas son más frecuentes entre la población pediátrica, de un 40-50% aproximadamente (55). Sin embargo, otros autores encuentran que los niños podrían ser menos susceptibles que los adultos a las complicaciones derivadas de los TPH haploidénticos (75). En los niños uno de los factores que se asocia más frecuentemente al desarrollo de CN es la EICR crónica (16,21,78).

En global, las complicaciones más frecuentes son:

- Toxicidad por ciclosporina (CsA)
- Daño sobre sustancia blanca por irradiación o quimioterapia
- Infecciones de SNC
- Hemorragias de SNC
- Patología inmunomediada: miastenia gravis, polimiositis, polineuropatía periférica *Guillain-Barré-like* en contexto de EICR crónica (19,75,79).

Al igual que ocurre con las infecciones, también las complicaciones neurológicas son diferentes en función del momento en el que ocurran (7,10,15,18,20,21,80).

4.6.1.1. COMPLICACIONES Y TIPO DE TPH

Según el tipo de TPH las complicaciones pueden variar en frecuencia y gravedad. Se sabe que el TPH alogénico predispone mucho más a complicaciones neurológicas (infecciones de SNC, encefalopatías metabólicas, accidentes cerebrovasculares y recurrencia de neoplasias) respecto al trasplante autólogo. En

el autoTPH no suceden reacciones derivadas de la EICR, no se precisa uso de fármacos inmunosupresores, ni se observa daño endotelial. Recordemos que el daño endotelial es el responsable de complicaciones como el síndrome de obstrucción sinusoidal, la microangiopatía trombótica o la leucoencefalopatía posterior reversible. Además, dentro de los TPH alogénicos, los de donante no HLA-idéntico presentan más complicaciones. La incidencia de las complicaciones neurológicas en este grupo parece que correlaciona con el grado de disparidad HLA y el grado de riesgo de la enfermedad de base.

Dentro de los aloTPH, hay estudios que demuestran que el TPH de sangre de cordón umbilical presenta más riesgo de complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas (81), y que el TPH haploidéntico predispone más a las encefalitis virales.

El grado de parentesco entre donante y receptor también influye. Las complicaciones y las infecciones son mayores en aquellos que reciben un TPH procedente de donante no emparentado. La incidencia de las complicaciones neurológicas en este grupo se correlaciona con el grado de disparidad HLA y el grado de riesgo de la enfermedad de base (9,51). La disparidad HLA precisa mayor grado de inmunosupresión y por tanto presenta mayor morbilidad y mortalidad relacionada con esta inmunosupresión. Por otro lado, la enfermedad de base también es relevante.

4.6.2. FASES DEL PROCESO DE TPH

4.6.2.1. FASE PREIMPLANTE (DÍA 0 A DÍA 30 POSTRASPLANTE)

En esta fase destacan, por un lado, la toxicidad producida por los fármacos usados en el acondicionamiento, asociados o no a radioterapia (15,76,80), y, por otro lado, la pancitopenia producida por el mismo acondicionamiento.

Los fármacos usados en el acondicionamiento pueden ser muy neurotóxicos, como ya se ha explicado en el capítulo correspondiente (Acondicionamiento del TPH,

4.2). Sobre todo, destacan la ifosfamida y el busulfán, que pueden causar encefalopatía reversible, mioclonías, crisis y alucinaciones.

Durante la infusión de PH, además, pueden aparecer amnesia e infartos (18), además de encefalopatía que raramente puede evolucionar hasta el coma, presuntamente secundaria a toxicidad por el criopreservante del injerto (dimetil sulfóxido) (16,59).

La pancitopenia dura al menos 2 semanas, y puede ser responsable también de importantes complicaciones: hemorragias por plaquetopenia e infecciones por leucopenia. Además aparecerán también alteraciones debidas a los fármacos inmunosupresores iniciados como prevención de la EICR, encefalopatías metabólicas o relacionadas con fármacos, y complicaciones relacionadas con el síndrome del implante o la endotelitis, además de disfunción del SNC debido a fallo de otros órganos (18,76,80). Bhatt en el 2015 en una serie de 351 pacientes encontró PRES en el 40% de los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas, AVC en el 24%, crisis en el 20% e infecciones en el 9% (82).

En general en este período los motivos de consulta más frecuentes son la alteración del sensorio en grado variable y las crisis comiciales.

A nivel neuromuscular, se puede observar dolor y debilidad de predominio en miembros inferiores, muy frecuentemente debidos a uso de corticoides (miopatía esteroidea), al uso de inhibidores de la calcineurina (neuropatía) o parálisis de nervio peroneo por presión. En caso de trombocitopenia grave persistente se podría ver también neuropatías por hemorragias intraneurales o hematomas subdurales medulares tras punción lumbar (18).

4.6.2.2. FASE POST-IMPLANTE PRECOZ (DÍA +30 A DÍA +100)

La característica más importante de esta fase es el hecho que ya ha sucedido el implante, ha habido recuperación plaquetar y granulocítica, pero persiste la inmunosupresión, especialmente la celular. Para considerar que ya ha habido implante, se debe cumplir: que haya recuperación granulocítica (>500/ml de

neutrófilos, 3 días consecutivos, sin administración de factor estimulante de colonias de granulocitos) y, además, que haya recuperación plaquetar (>20000/ml durante 7 días consecutivos sin transfusiones) (1).

Dado que la recuperación es de neutrófilos, pero no de linfocitos, en esta fase persiste el riesgo de infecciones por virus y gérmenes oportunistas, más frecuentes entre el 2º y el 6º mes tras el implante. En el primer mes, el riesgo es aún bajo e incluye infecciones bacterianas, toxoplasmosis y aspergilosis. Tras el sexto mes, el riesgo de infecciones persiste en los pacientes que necesitan dosis altas de inmunosupresores (18). Sobre todo, veremos infecciones por gérmenes oportunistas y sintomatología relacionada con la EICR crónica y su tratamiento.

4.6.2.3. FASE POST-IMPLANTE TARDÍO (DÍA +100 A DÍA +365)

A partir del día 100 pueden aparecer también complicaciones, aunque mucho menos frecuentes. Se calcula que 2/3 de las complicaciones neurológicas suceden en los primeros 100 días tras el TPH y sólo 1/3 más allá de los 100 días, pero sin embargo hay que tener en cuenta que se subestiman en la mayoría de estudios otras alteraciones como las secuelas neuropsicológicas, que se ven a menudo posteriormente (10). También veremos aquí recaídas de la enfermedad de base en el sistema nervioso central (como en las leucemias) o aparición de neoplasias secundarias, como el síndrome linfoproliferativo postrasplante o tumores cerebrales (10,80). Finalmente, aunque muy poco frecuentemente, pueden aparecer enfermedades inmunomediadas. Todavía existe controversia acerca de si las secuelas neurológicas tardías, inmunomediadas, llamada enfermedad desmielinizante inmunomediada central y periférica (*central and peripheral immune-mediated demyelinating disease* o CPID) constituyen una verdadera enfermedad autoinmune o si se trata de una forma de reacción aloinmune dentro del espectro de la enfermedad injerto contra receptor (76).

4.6.3. GRAVEDAD Y PRONÓSTICO

Se considera un evento neurológico potencialmente letal aquel que conduce a la muerte o a un empeoramiento significativo del estado clínico del paciente, o bien, cuando aparece en un paciente en estado crítico, si conduce al éxitus. La incidencia de complicaciones potencialmente letales en las series oscila alrededor del 10%. Si la sintomatología cede en menos de 24 horas, es poco probable que se trate de un evento grave, a no ser que repita en las horas siguientes (44).

La mortalidad es muy elevada en los pacientes que han sufrido alguna complicación neurológica, y claramente superior a los que no la han presentado. De todas formas, algunos estudios han sugerido que los niños podrían ser menos susceptibles que los adultos a las complicaciones derivadas de los TPH haploidénticos (75).

4.6.4. SINTOMATOLOGÍA

La clínica a menudo es inespecífica y común, independientemente de la patología. La encefalopatía es signo de disfunción cerebral difusa que puede ser consecuencia de varias alteraciones que afectan al SNC. Dependiendo de la causa y gravedad del cuadro inicial, el grado de alteración de sensorio puede ir de leve confusión a clínica más grave como deterioro cognitivo, crisis y coma.

Básicamente encontraremos:

- Alteración del nivel de conciencia, en grado e intensidad variables.
- Crisis convulsivas, en relación con toxicidad farmacológica, pero también con hemorragias e infecciones de sistema nervioso central.
- Cefalea, también de origen farmacológico, sobre todo en asociación con hipertensión arterial, y en contexto de hemorragias o infecciones.
- Clínica de afectación de SNP: sobre todo se manifestarán por dolor y debilidad de los miembros inferiores. Suele estar relacionada con fármacos como los inhibidores de la calcineurina, pero también se puede ver en la EICR crónica y la mielitis viral.

- Las alteraciones focales no son muy frecuentes, en primer lugar por la escasa capacidad del paciente para producir inflamación en las lesiones infecciosas o inflamatorias, y en segundo lugar porque las hemorragias asociadas a plaquetopenia acostumbran a ser masivas desde el inicio.

4.6.5. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

4.6.5.1. NEUROIMAGEN

Dada la escasa especificidad de la sintomatología y la exploración neurológica en estos pacientes, y la alta variedad de patología que pueden presentar, resulta imprescindible la realización de neuroimagen. Los hallazgos neurorradiológicos se pueden clasificar en infecciones, lesiones isquémicas o hemorrágicas y secundarios a toxicidad farmacológica (55,83).

Sin embargo, la neuroimagen es variable y diferente respecto a los pacientes inmunocompetentes, lo que dificulta su identificación (10).

El TC permite descartar patología grave de forma rápida, pero en la práctica, en los pacientes sometidos a TPH sólo permite descartar la presencia de hemorragias. La RM cerebral precisa más tiempo para su realización y además, en algunos niños, requiere sedación, pero permite valorar muchas más alteraciones y por tanto es la técnica de elección para descartar la mayoría de complicaciones neurológicas asociadas al TPH. En general se recomienda siempre, aunque se haya hecho previamente un TC en el momento agudo. Con la indicación de encefalopatía, confusión, crisis o déficits focales, la RM es de mayor utilidad que el TC (55).

Una RM de 1,5T es suficiente, y habitualmente hay que realizar las siguientes secuencias: T1, T2 y FLAIR en proyecciones axial y coronal, T1 sagital, difusión axial, y T1 post-contraste endovenoso. Esta prueba permite diagnosticar:

- Signos de toxicidad farmacológica, tanto aguda responsable de la sintomatología como afectación de la señal de la sustancia blanca a consecuencia de radio o quimioterapia previas.

- Patología vascular: ictus hemorrágico e isquémico (a diferencia del TC).
- Infección SNC (la mayoría presenta hallazgos sugestivos de infección, mucho más que en pacientes inmunocompetentes).
- Recurrencias de la neoplasia sanguínea en SNC.
- Aparición de segundas neoplasias a nivel de SNC.

La encefalopatía es una de las causas más frecuentes para solicitar una prueba de neuroimagen, y sin embargo algunos estudios muestran que no hay correlación entre el grado de alteración de conciencia y la aparición de alteraciones estructurales en la RM. Esto se debe probablemente a que la encefalopatía es debida a múltiples factores, entre ellos el fallo multiorgánico y los fármacos, que no provocan alteraciones estructurales en el SNC.

4.6.5.2. LÍQUIDO CÉFALO-RAQUÍDEO

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentra en los ventrículos y en el espacio subaracnoideo, a nivel encefálico y medular. El adulto tiene, aproximadamente, unos 100-125 ml en total: 25 ml se sitúan en los ventrículos y el resto en el espacio subaracnoideo. El LCR se produce continuamente en los plexos coroideos, de forma de cada 5-7 horas se ha recambiado la totalidad del mismo. Sirve como soporte físico del sistema nervioso, amortiguando pequeños cambios de presión, además de contribuir al mantenimiento de la homeostasis iónica cerebral, ser vía excretora y aportar hormonas liberadas por el hipotálamo. El análisis del LCR nos sirve para detectar procesos infecciosos o inflamatorios meníngeos (encefálicos y/o medulares) así como presencia de hemorragia subaracnoidea. Dentro de los procesos infecciosos o inflamatorios permite diferenciar entre procesos bacterianos, víricos o inmunomediados; también es de utilidad para el diagnóstico de neoplasias de SNC. Para esto, se debe considerar: color/viscosidad (el LCR normal es líquido transparente “en cristal de roca”), presión de salida, número y tipo de células presentes (normal <5 células/campo excepto en el neonato que puede tener hasta 30/campo), proteínas (normal <50 mg/dl) y glucosa (normal >1/3 de glicemia capilar). En el caso de pacientes pancitopénicos, sin embargo, hay que tener en cuenta que, al presentar leucopenia, también presentarán escasa

celularidad en el LCR. Además, el predominio celular también variará conforme varíe en sangre: en fases iniciales habrá neutropenia y linfopenia, que también se observará en el LCR, y linfopenia aislada en fases más tardías (hasta un año post-TPH); en esta fase, la relación entre neutrófilos y linfocitos en LCR no será la esperada (más neutrófilos que linfocitos incluso en las infecciones víricas o tuberculosis). En cambio, veremos con frecuencia hiperproteíorraquia (traduciendo inflamación/destrucción parenquimatosa). Los cultivos bacteriológicos, así como la tinción de Gram, serán a menudo negativos dado que la mayoría de estos pacientes estará probablemente recibiendo antibióticos de amplio espectro en el momento del estudio. La confirmación etiológica vendrá por tanto sobre todo a partir de determinación de PCR frente los gérmenes más frecuentes, tanto virus como bacterias.

Así, en función de la patología, encontraremos:

- Meningitis bacteriana: elevación de proteínas, disminución de glucosa, pero sin aumento de la celularidad si sucede en fase de neutropenia. Los cultivos y, especialmente, la PCR para bacterias más frecuentes serán de utilidad para el diagnóstico.
- Meningoencefalitis vírica: estudios citológico y bioquímico probablemente normales. La PCR para virus será necesaria en este caso. Una PCR positiva en ausencia de alteración citoquímica será altamente sugestiva de infección, pero una PCR negativa para todos los virus testados no nos permitirá descartar la presencia de otros virus, ni tan solo nos podrá excluir con seguridad la encefalitis por alguno de los virus testados, ya que los virus son intracelulares y por tanto dependerá del número de células que haya en el LCR.

4.6.5.3. ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

El EEG es una técnica de exploración neurológica funcional que permite medir la actividad cerebral mediante electrodos colocados en la superficie del cuero cabelludo. Permite valorar ritmos (patrones de señal que suceden ante eventos determinados), así como también sus alteraciones, que pueden traducir una lesión

estructural de base, con o sin actividad epileptiforme. Su mayor importancia sin embargo se debe a su capacidad para detectar actividad crítica epiléptica.

Para su aplicación, se colocan entre 16 y 24 electrodos en contacto con el cuero cabelludo, montados mediante el sistema internacional 10-20. Cada derivación de registro (o canal) mide la diferencia de voltaje entre 2 de ellos, actuando uno de ellos como electrodo activo y el otro como referencia. Con estos electrodos se puede registrar la actividad del cerebro, estando el paciente relajado, y además valorar su respuesta ante determinados estímulos: la hiperventilación (en pacientes colaboradores) induciría enlentecimiento en todos los canales, y la estimulación luminosa intermitente provocaría sincronización de la actividad occipital con la frecuencia de la estimulación en sujetos sanos y, además, induciría respuesta fotoparoxística en personas predisuestas.

En el caso de pacientes con complicaciones graves neurológicas, podremos encontrar:

- Actividad epileptiforme focal, multifocal o generalizada, sobre todo ante determinadas patologías con especial potencial epileptógeno (como infecciones o accidentes vasculares cerebrales). Se pueden ver puntas, ondas agudas, brotes de punta-onda, que pueden estar o no asociados a crisis epiléptica o estatus no convulsivo. En este contexto se pueden detectar también status no convulsivos, sin correlato clínico, en pacientes sedados (84).
- Brotes intermitentes de actividad delta frontal posterior (OIRDA). Se asocian a encefalopatías metabólicas, tóxicas o hipóxicas. Es muy sugerente de las fases tempranas del coma, representando un signo inicial de disfunción del sistema de alerta.
- Patrón alfa difuso (ondas a 8-13 Hz). Patrón de gravedad detectable en pacientes en coma. Los pacientes con este patrón habitualmente fallecen o permanecen en estado vegetativo.
- Ondas trifásicas. Típico de la encefalopatía hepática y de otras encefalopatías metabólicas.
- Descargas periódicas epileptiformes lateralizadas (PLEDS). De horas o días de duración. Habitualmente en relación a accidente cerebrovascular agudo y encefalitis.

- Patrón brote supresión. Brotes de actividad aguda o lenta de alto voltaje intercalados con períodos de supresión de la actividad eléctrica. Aparece típicamente en la encefalopatía isquémica y anóxica, pero también se puede provocar con el uso de sedantes y anestésicos a dosis altas (en especial con barbitúricos). La evolución de este patrón es habitualmente la muerte cerebral o el estado vegetativo persistente, si no es debido a fármacos.
- Enlentecimiento progresivo, desaparición de la reactividad a estímulos o discontinuidad del trazado, indicativos de lesión grave y probable evolución a muerte encefálica.

De todas formas, sobre todo en los casos graves, el hecho de que el paciente se encuentre en UCI, bajo sedación moderada-profunda, hace que en ocasiones aparezcan alteraciones debidas a la propia sedación (ritmo beta por benzodiazepinas, brote-supresión por barbitúricos o propofol, ...) que impiden la correcta identificación de los patrones anteriormente mencionados por lo que el EEG en UCI básicamente se emplea para descartar status epiléptico y para el estudio de las crisis comiciales.

4.6.6. CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

4.6.6.1. COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL SISTEMA NERVIOSO

Las infecciones son una de las complicaciones más temidas en un paciente sometido a TPH, con elevada morbimortalidad. La incidencia de infecciones de SNC varía entre series del 0,8 al 15%, incluyendo bacterias, virus, protozoos y hongos, si bien se cree que en muchos casos la gravedad de la patología asociada y la necesidad de ventilación mecánica y sedación, por ejemplo, impiden el correcto diagnóstico de la enfermedad neurológica. Un estudio con necropsias de pacientes sometidos a TPH mostró lesiones compatibles con encefalitis en el 15% (85). Hay varios factores incluyendo la EICR o el uso de altas dosis de corticoides que pueden asociarse a mayor riesgo de infección de SNC, así como el estado de la enfermedad de base neoplásica, es decir, si está o no en recaída (86). La gravedad es directamente proporcional al grado de inmunosupresión y el tiempo hasta la

recuperación inmune, y se considera causa principal del éxitus en el 8% de los autoTPH, 12% de los aloTPH de hermano idéntico y 16% de los no TPH de donante no emparentado (9). La sintomatología es inespecífica, y la ausencia de fiebre en un paciente inmunodeprimido y por tanto sin capacidad de producir inflamación no descarta la infección (86). De hecho, los síntomas clásicos de encefalitis, los hallazgos de laboratorio, tanto en sangre como en LCR y la neuroimagen, son diferentes respecto a los de los pacientes inmunocompetentes (87). Además, no se le encuentra causa en hasta un 60% de los pacientes (88). Esto unido al hecho de que los síntomas pueden ser similares a los producidos por otras complicaciones del TPH como la neurotoxicidad o los trastornos metabólicos, hacen que el diagnóstico de la infección del SNC en el paciente trasplantado sea muy complejo (89).

Los síntomas neurológicos asociados a infecciones de SNC se pueden agrupar en 3 síndromes principales: crisis, daño cerebral focal y daño difuso. El daño focal suele asociarse a diseminación hematógena desde otras localizaciones como por ejemplo émbolos sépticos por *Aspergillus*, y el daño difuso se observa en contexto de meningoencefalitis víricas. Las meningoencefalitis a menudo se presentan sin los signos típicos de rigidez nuchal y cefalea debido a la escasa inflamación asociada (15). Además, la alteración de conciencia frecuentemente asociada dificulta la identificación de la focalidad neurológica.

Dado que el estado inmunológico del paciente es diferente según en qué fase del TPH esté, también las infecciones pueden ser diferentes. Así, se han descrito 4 períodos: el período pre-TPH, el período pre-implante (del día de la infusión a los 30 días post-TPH), el período post-implante precoz (del día 31 al día 100) y el tardío (más allá de los 100 días) (79). Un estudio reciente de 2019 de la *Infectious Disease Working Party of EBMT* demostró un tiempo medio de 101 días para la aparición de complicaciones infecciosas en un paciente trasplantado, mientras que el tiempo medio era de 50 días para las complicaciones no infecciosas (87).

Las infecciones del **período pre-TPH** están relacionadas con la enfermedad de base y del grado de inmunocompromiso secundario a esta. Si el paciente tiene hipogammaglobulinemia, tendrá mayor riesgo de infección por gérmenes encapsulados; si el paciente presenta neutropenia prolongada, como en la leucemia

mieloblástica aguda, puede haber riesgo de infección fúngica. El **período pre-implante** se caracteriza por neutropenia y disrupción de la mucosa digestiva por quimio o radioterapia; además el uso de catéteres intravenosos aumenta el riesgo de infecciones. Los gérmenes que predominan en esta fase son las bacterias, en el 15-50% de los pacientes sometidos a aloTPH. Las infecciones fúngicas se observan también en esta fase y se asocian a mucositis o EICR intestinal asociado a nutrición parenteral prolongada y tratamiento o profilaxis antibiótica de amplio espectro (10). El **período post-implante precoz** se caracteriza por resolución de la neutropenia y la retirada del aislamiento, pero en cambio persiste linfopenia, y además aparece la EICR aguda y por tanto se inicia el tratamiento inmunosupresor. Este tratamiento provoca aumento de incidencia de infecciones fúngicas y víricas, siendo menos frecuentes las infecciones bacterianas. El período **post-implante tardío** se caracteriza por la reconstitución inmune relativa, pero el desarrollo de EICR y su tratamiento van a determinar la morbimortalidad de este período (9). La EICR crónica localizada solo en piel e hígado tiene buen pronóstico, pero la EICR extensa afectando otras localizaciones se asocia a más tratamiento inmunosupresor, y el pronóstico suele ser pobre. Los gérmenes más frecuentes en esta etapa son las bacterias encapsuladas, el virus varicela zoster y en raros casos también puede aparecer la leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC (6).

En global, el germen más frecuentemente detectado en las primeras series de casos fue el *Toxoplasma* (90); actualmente, debido a las profilaxis y probablemente otros factores, su incidencia ha disminuido y ahora son más frecuentes otros gérmenes. Los gérmenes más frecuentes se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Gérmenes más frecuentemente responsables de infección en el receptor de TPH.

PERÍODO	AGENTES INFECCIOSOS
Período neutropénico (días 0-30)	Bacterias Hongos: <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>Fusarium spp</i> . Virus: VHS, VRS. Protozoo: <i>Toxoplasma gondii</i> .
Período intermedio (días 30-100)	Bacterias Virus: CMV, VVZ, VHH6, VRS, adenovirus, BK virus Hongos: <i>Aspergillus spp</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> . Protozoo: <i>Toxoplasma gondii</i> .
Período tardío (>100 días)	Bacterias encapsuladas: S. pneumoniae, H. influenzae. Virus: CMV, VVZ, VHH6, VRS, adenovirus, BK virus Hongos: <i>Aspergillus spp</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> . Protozoo: <i>Toxoplasma gondii</i> .

Las infecciones de SNC parecen ser más frecuentes en el TPH de SCU, especialmente si los pacientes se trasplantan en fases avanzadas de su enfermedad de base. Esto se puede entender ya que el TPH de SCU provoca recuperación hematológica e inmune tardía. La mayoría ocurren en el período post-implante, sobre todo en la fase tardía, cuando se administran inmunosupresores para el control de la EICR (14,90). Para su diagnóstico, se precisará en general una prueba de imagen (preferiblemente RM) y un análisis bioquímico y microbiológico del LCR. En algunos casos se requerirá la realización de biopsia cerebral, si no está contraindicado, para completar estudio (14), aunque estos pacientes presentan alto riesgo debido a su coagulopatía y elevado riesgo de infección nosocomial, por lo que en la mayoría de los casos la realización de biopsia presentará más riesgo que beneficio.

4.6.6.1.1. INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas pueden afectar al sistema nervioso central mediante 2 mecanismos:

- Infección directa del sistema nervioso central (meningitis, abscesos).
- Encefalopatía relacionada con la sepsis.

La incidencia de las **infecciones bacterianas de sistema nervioso central** en los pacientes sometidos a TPH es muy variable según las series; se describe una incidencia inferior al 15% (10), siendo más frecuente en los pacientes que se someten a aloTPH por una neoplasia sanguínea. Éstas suelen aparecer en las fases de acondicionamiento y postrasplante precoz, en contexto de lesión de mucosa gastrointestinal y oral por la neutropenia, y especialmente relacionadas con la cateterización y otras técnicas durante la neutropenia. Su riesgo disminuye conforme aumenta la cifra de neutrófilos (10). Las bacterias en el SNC pueden provocar meningitis y también abscesos cerebrales. En estos pacientes podemos encontrar infecciones por gérmenes habituales, como bacterias Gram positivas procedentes de la piel y mucosas, pero también por gérmenes multirresistentes, con mayor frecuencia que los pacientes inmunocompetentes, debido a que son pacientes con múltiples tratamientos antibióticos. Además, pueden también sufrir infecciones por bacterias procedentes de infección o colonización de dispositivos como catéteres o sondas y también por gérmenes oportunistas. En la meningitis se suele observar alteración del sensorio con escasos signos meníngeos por la escasa respuesta inflamatoria debido a la neutropenia; en el absceso cerebral, la alteración de consciencia suele ir asociada a un déficit focal que evoluciona rápidamente, como hemiparesia, con fiebre en sólo el 50% (17) de los pacientes. Además hay que tener en cuenta que las infecciones pueden ser poco sintomáticas durante la fase de aplasia medular debido a escasa reacción inflamatoria, y por tanto se precisará una alta sospecha diagnóstica y realización precoz de las exploraciones complementarias necesarias (17). Las complicaciones secundarias a una infección bacteriana en el SNC serán más frecuentes que en los pacientes inmunocompetentes entre ellas la ventriculitis, con aparición de tabiques dentro de los ventrículos y evolución a hidrocefalia (10).

En función de la sospecha diagnóstica habrá que tener más presente unas bacterias u otras. La meningitis suele ser monobacteriana mientras que el absceso suele ser polibacteriano. Se pueden encontrar infecciones por: *S. aureus*, estafilococos plasmacoagulasa negativos (como *S. epidermidis* o *S. hominis*) y estreptococos alfa-hemolíticos procedentes de infecciones de catéter; también *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) y *S. epidermidis* resistentes a meticilina (MRSE) (6), enterococos y bacilos gramnegativos no fermentadores procedentes de tubo digestivo, bacterias procedentes de senos paranasales, bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y *H. influenza*) en contexto de inmunosupresión prolongada o tuberculosis en pacientes expuestos previamente. Se han descrito casos aislados de meningitis por *Listeria monocitogenes*, que asocia un 50% de mortalidad, y puede presentarse como encefalitis de tronco con parálisis de pares craneales (50). *Nocardia* puede llegar a SNC por diseminación hematogena procedente de infecciones pulmonares simultáneas, en contexto de linfopenia y tratamiento corticoideo. Puede provocar abscesos, suele aparecer varios meses tras el TPH y clínicamente se manifiesta como aparición de focalidades múltiples progresivas.

En caso de abscesos deberemos pensar en bacilos gramnegativos, pero también en *Nocardia asteroides*, *Mucorales* y *Bacillus cereus*. La neuroimagen muestra lesiones múltiples o únicas multiloculadas con realce de contraste, aunque el realce y el edema perilesional dependerán de la capacidad del paciente de generar inflamación, es decir, será mínimo en fase de neutropenia. El tratamiento debe ser empírico y precoz, con fármacos como cotrimoxazol con carbapenems, aminoglucósidos y linezolid (15,18,33,50). Además, en caso de abscesos cerebrales el diagnóstico diferencial será con infecciones por hongos como *Candida*, o parásitos como *Toxoplasma*.

Bacillus cereus tiene especial predilección por la formación de abscesos cerebrales, por lo que algunos autores recomiendan realizar neuroimagen en presencia de hemocultivos positivos para este germen, aun en ausencia de clínica neurológica (91,92).

La **encefalopatía relacionada con la sepsis** es debida a la acción de los lipopolisacáridos de la membrana bacteriana sobre la neurotransmisión del SNC, entre otros factores. Puede clasificarse en precoz o tardía. La precoz se presenta característicamente antes del fallo multiorgánico producido por la sepsis, y no se puede explicar por hipoxia, hipotensión, o fallos renal o hepático. En cambio, la encefalopatía tardía se presenta con fallo multiorgánico, hipotensión y otros síntomas sistémicos. El diagnóstico a menudo es difícil ya que los pacientes que desarrollan sepsis a menudo están recibiendo fármacos sedantes e hipnóticos, bloqueo neuromuscular o ventilación mecánica. Las exploraciones complementarias tampoco son en general de gran utilidad: tanto la neuroimagen como el LCR suelen ser normales, y el EEG muestra enlentecimiento difuso. Para su manejo, en primer lugar, es importante identificar el origen de la infección, e iniciar el tratamiento de forma precoz. La intubación y ventilación mecánica se deben evitar en la medida de lo posible, mientras no aparezca fracaso respiratorio o compromiso hemodinámico. En los pacientes que finalmente acaban intubados, si es posible, se recomiendan las ventanas de sedación para observar nivel de consciencia. Hay una clara correlación entre el inicio del tratamiento antibiótico y el pronóstico del paciente, en especial en pacientes neutropénicos (9).

Es muy probable que la encefalopatía relacionada con la sepsis esté infradiagnosticada, ya que los síntomas pueden confundirse con otras alteraciones: el estupor se puede atribuir a la sobredosificación, la dificultad para el weaning del respirador se atribuye a fatiga diafragmática y la debilidad muscular puede hacer pensar en una miopatía catabólica. Otras complicaciones como la hipoxemia, la hipotensión, el fallo renal o hepático y las alteraciones metabólicas como la hiperglucemia o los trastornos electrolíticos pueden dificultar el reconocimiento de la encefalopatía. Si se consigue completar el *weaning* y extubar al paciente, se desenmascaran los síntomas de encefalopatía y se observan, por ejemplo, déficit cognitivo, dificultades para actividades diarias, fatiga, dificultad para respirar; aun así, se suele orientar a estos pacientes como “convalecientes”. Una vez superada la fase aguda, las secuelas suelen ser el déficit atencional, de orientación o de concentración. No suele haber déficits focales, así como tampoco signos típicos de

la encefalopatía hepática o renal como la asterixis, el temblor o las mioclonías multifocales (93–95).

4.6.6.1.2. INFECCIONES VIRALES

Las infecciones virales se pueden adquirir por primoinfección, reactivación o transmisión desde el donante; además, el virus puede deprimir la función inmunológica celular y por tanto asociarse a infecciones fúngicas (50).

Las infecciones víricas se pueden presentar incluso meses tras el TPH, ya que a pesar de que la recuperación granulocítica es precoz tras el TPH, la recuperación de los linfocitos, esenciales para el control de las infecciones víricas, no lo hace hasta meses e incluso años después. Esto además empeora si el paciente presenta EICR crónica y por tanto requiere tratamiento inmunosupresor. Los virus que suelen producir encefalitis son los de la familia del herpes (virus herpes simple, citomegalovirus, virus Epstein-barr, virus varicela-zoster, virus herpes humano 6), y más raramente adenovirus. La profilaxis con aciclovir y la monitorización mediante PCR de CMV en sangre ha hecho que disminuya mucho la incidencia de encefalitis por virus herpes simple y por CMV, pero en cambio han emergido otros virus que no responden a aciclovir (18,96).

Las serologías positivas pretrasplante, la EICR aguda o crónica, el síndrome pre-implante y la edad avanzada suelen ser factores de riesgo (10,97), pero también se ha visto mayor riesgo de encefalitis cuando se realiza depleción linfocítica durante el acondicionamiento, por ejemplo con alemtuzumab, cuando se usa micofenolato mofetilo como profilaxis frente a la EICR o con los acondicionamientos basados en fludarabina (98).

En varios estudios con pacientes adultos (17,99–101) se ha constatado una importante asociación entre reactivaciones virales y el estado serológico viral previo al TPH: el 63% de los pacientes que sufrieron complicaciones neurológicas tenían 4 serologías positivas preTPH, y sólo el 33% de los que no tuvieron dichas complicaciones presentaron positividad (17). También se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la serología previa al TPH para CMV y

la incidencia de complicaciones neurológicas, independientemente del resto de serologías (17,75). Todo esto se justificaría por el hecho de que la reactivación de un virus obliga a iniciar tratamiento antiviral, algunos de los cuales, como ganciclovir, provocan pancitopenia, que a su vez aumenta el riesgo de sufrir otras infecciones (75). Sin embargo, aunque se realice tratamiento, el pronóstico es desfavorable a pesar de tratarse de virus que potencialmente responden a estos antivirales (10). El virus varicela zoster puede producir también encefalitis pero suele ser más tardía, a partir de los 100 días postrasplante (44).

La sintomatología en general es muy inespecífica. En la mayoría de series, los síntomas más frecuentes son la alteración del sensorio, con o sin fiebre, asociado a crisis, trastornos psiquiátricos como confusión, psicosis o cambios de personalidad, paresias o trastornos en la sensibilidad (14,97,98,102).

Las exploraciones complementarias a menudo no ayudan a identificar el germen etiológico en este grupo de pacientes: La citoquímica de LCR a menudo es normal, con ausencia de pleocitosis especialmente en fases de linfopenia grave y en virus como VEB y VHH6. La neuroimagen muestra alteraciones en aproximadamente la mitad de los pacientes (98).

4.6.6.1.2.1. VIRUS HERPES HUMANO 6 (VHH6)

La primoinfección por VHH6 ocurre en general en la infancia y es casi siempre asintomática o poco sintomática. Los recién nacidos suelen estar protegidos por los anticuerpos maternos, que se mantienen hasta los 6-9 meses de edad, por lo que los lactantes a partir de esta edad son los más sensibles para sufrir la infección. La infección suele aparecer antes de los 2 años de edad y los anticuerpos específicos perduran toda la vida. Parece que los linfocitos T son necesarios para mantener esta respuesta adaptativa de por vida.

En los niños pequeños inmunocompetentes, se relaciona sobre todo con el exantema súbito que en ocasiones provoca crisis febriles con resolución espontánea, aunque existen formas graves de encefalitis necrotizante aguda en niños pequeños. Otras manifestaciones relacionadas con el VHH6 son el DIHS (síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos) y el DRESS (rash con

eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por fármacos). Se han identificado 2 serotipos (A y B), siendo el B el asociado a clínica en pacientes trasplantados. En la mayoría de series, los pacientes trasplantados que sufren infecciones por VHH6 presentaban serologías previas positivas, lo que indica que el virus se reactiva en este momento (98).

El VHH6 tiene una particularidad que no observamos con otros virus y es que puede integrar completamente su genoma en el genoma de su huésped. Esto tiene 2 implicaciones: por un lado, se encontrará al menos 1 copia en cada célula nucleada del organismo, también en los PH. Por tanto, puede ser transmitido mediante aloTPH. Por otro lado, se encuentra también en el genoma de la línea germinal, y entonces puede ser heredado de forma autosómica dominante, con un riesgo del 50% para cada hijo.

Los pacientes que son portadores de VHH6 integrado en los telómeros tendrán carga viral de más de 10^6 copias/ml, teniendo en cuenta que hay $4-7 \times 10^6$ leucocitos/ml de sangre. En estos casos, al determinar la carga viral encontraremos resultados positivos, con cifras muy elevadas, sin que el virus esté replicándose en este momento ($>10^5$ copias/ml). Además, estas cargas persisten elevadas tras el inicio del tratamiento. También se puede obtener PCR positiva en LCR en pacientes con VHH6 integrado si existe pleocitosis, sin que ello signifique infección en el SNC. En casos dudosos, se puede hacer test genético de folículos pilosos o uñas de paciente y donante para despistaje de VHH6 integrado cromosómicamente previo al aloTPH.

Tras la primoinfección el virus queda en estado latente, localizado principalmente en glándulas salivares, amígdalas, riñones, progenitores hematopoyéticos, leucocitos, linfocitos CD4+, monocitos, hepatocitos, nódulos linfáticos, células endoteliales, y a nivel de tejido nervioso a astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglía. VHH6 se replica preferentemente en los linfocitos CD4+ y usa receptores celulares específicos para anclarse en la superficie celular (103,104). En la población adulta la seroprevalencia de este virus es mayor del 90%, por lo que la reactivación tras un TPH es muy frecuente; sin embargo, en niños la seroprevalencia y por tanto el riesgo de reactivación es menor, y proporcional a la edad del niño.

Además, los efectos inmunosupresores del VHH6 son ampliamente conocidos (apoptosis, inhibición de síntesis de IL-2, detención del ciclo celular, ...) (105), y existe una particular relación entre VHH6 y las células NK. Estas células son muy importantes para controlar la infección viral y una actividad NK apropiada frena la replicación de VHH6; sin embargo al parecer la infección por VHH6 puede provocar una activación anómala de las células NK que podría permitir que VHH6 continuara replicándose (103).

La reactivación del VHH6 en un paciente inmunodeprimido puede provocar hepatitis, mononucleosis, neumonitis y encefalitis. Se reactiva en un 30-70% de los pacientes sometidos a TPH, según las series, a las 2-4 semanas tras la infusión. Sin embargo, mientras que la reactivación es muy frecuente, la incidencia de infecciones graves no lo es tanto (por ejemplo, encefalitis o mielitis en un 4-21% según las series tras un TPH de SCU) (106,107). Además, parece que el VHH6 puede precipitar algunas complicaciones del TPH, como la EICR, un implante tardío e incluso fallo del implante, aumentando por tanto la mortalidad relacionada con el TPH (104).

Los síntomas clínicos asociados a la reactivación del VHH6 son muy variados, e incluyen fiebre, rash cutáneo, diarrea, además de síntomas secundarios a hepatitis, encefalitis, mielosupresión e implante tardío o fallo del implante (104). No se conocen bien los efectos de la infección crónica del VHH6, aunque se le ha implicado como trigger para la esclerosis múltiple, el síndrome de fatiga crónica, la miocarditis y la cardiomiopatía crónica posterior, la tiroiditis de Hashimoto y la infertilidad primaria femenina idiopática (por su interferencia con la actividad normal de las células NK del endometrio) (103).

Se ha observado que la incidencia de dicha reactivación es mayor en pacientes que reciben sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos, y probablemente esto es debido a la inmadurez del sistema inmune con ausencia de linfocitos T memoria específicos en la sangre de cordón umbilical (108); además, este riesgo aumenta si fracasa el TPH y se precisa un segundo TPH de sangre de cordón umbilical (109). La incidencia, según las series, es del 7,9-9,9% a diferencia del 0,5-1,2% en otros tipos de aloTPH (110).

Otros factores de riesgo descritos son la presencia de EICR aguda grave (grados II-IV) y el TPH de donante no emparentado (10,15,111,112). La relación entre reactivación del VHH6 y EICR aguda es bilateral, de forma que parece que la reactivación provoca grados más graves de EICR, y el desarrollo de EICR aguda predispone a la reactivación del VHH6 (113). Algunos estudios también han encontrado una relación significativa entre el desarrollo de encefalitis por VHH6 y el tratamiento de la EICR sólo con inhibidores de la calcineurina (114). Según otros autores, en cambio, serían los tratamientos de depleción linfocítica (como corticoides, alemtuzumab, gammaglobulina antitimocítica y muromonab) los que podrían relacionarse con mayor riesgo de reactivación por VHH6.

La encefalitis por VHH6 se produce en fases muy precoces tras el TPH en la mayoría de los casos, a las 2-6 semanas de la infusión, coincidiendo con la recuperación granulocítica y, muy a menudo, con la aparición de un síndrome del implante (112). Este síndrome consiste en una reacción sistémica brusca producida al aumentar los neutrófilos de forma rápida y producir inflamación generalizada. Cursa con fiebre, distrés respiratorio, rash cutáneo y aumento de peso por retención hídrica. Algunos estudios han determinado que asocia también un estado de hipercitoquinemia, y que este, al provocar daño endotelial, ruptura de la barrera hematoencefálica e incluso apoptosis neuronal, podría ser la responsable de la aparición de encefalitis en estos pacientes (106,109,114); sin embargo, otros autores atribuyen la aparición de EICR aguda o de síndrome del implante al inicio de la propia infección por VHH6.

La encefalitis por VHH6 presenta unos síntomas muy específicos, a diferencia de otros virus; esto es así porque tiene predilección por afectar el sistema límbico, hipotálamo y ganglios basales. A esta entidad algunos autores la han llamado PALE (*Post-transplant Acute Limbic Encephalitis*), y se asocia a síntomas como: amnesia anterógrada, sobretodo en evocación a corto plazo, crisis focales o focales secundariamente generalizadas, diversos grados de encefalopatía con inversión del ciclo vigilia-sueño, crisis de agitación alternas con letargia e insomnio de conciliación, cambios de personalidad y además hiponatremia e hipotermia por probable afectación hipotalámica (SIADH) (115,116). Se ha descrito que en los niños la aparición de alucinaciones visuales suele ser más frecuente que en adultos (79).

La detección de DNA viral mediante PCR de sangre o LCR es muy sensible. En general se recomienda la realización de punción lumbar para estudio mediante PCR de VHH6 en LCR, pero si dicha punción está contraindicada (por inestabilidad hemodinámica o neurológica o si coagulopatía asociada), se han descrito unos criterios para el diagnóstico de la encefalitis por VHH6:

- 1) Presentación clínica típica.
- 2) PCR positiva en sangre.
- 3) Encefalopatía límbica con lesión selectiva del lóbulo temporal en la RM.

Se deben cumplir al menos 2 de 3 criterios (79). Hay series en las que se diagnostican encefalitis a partir de clínica compatible y PCR positiva en plasma, con neuroimagen normal; otros autores en cambio hablan de encefalitis si coexisten alteraciones neurológicas transitorias asociadas a reactivación del VHH6 (106).

Se ha descrito una correlación entre la carga viral plasmática y la probabilidad de desarrollar encefalitis: la incidencia de encefalitis es del 0% si la carga viral es inferior a 10^4 copias/ml, del 8% si la carga viral es superior a 10^4 copias/ml, y del 16% en los pacientes con carga viral superior a 10^5 copias/ml. Además parece existir una concordancia en el tiempo entre el pico máximo en plasma y el desarrollo de la sintomatología neurológica, con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 94% (110,111). Pero también se ha visto en algunos casos aparición de encefalopatía varios días antes de la detección de la viremia (107). Otros autores en cambio argumentan si en realidad puede reactivarse simultáneamente en plasma y cerebro, dado que el cerebro humano es uno de los reservorios de los herpesvirus en estado de latencia (117).

En la RM se han descrito 2 patrones de alteración en la encefalitis por VHH6, aunque una RM normal no descarta la infección y quizás se observe en fases muy iniciales (primeros 7 días) (106). El primer patrón de alteración consiste en hiperseñal de los lóbulos temporales mediales, en especial en hipocampo y amígdala, en secuencias T2 y FLAIR, descrito en adultos y que también se observa en niños mayores y adolescentes. El segundo patrón, más típico de niños pequeños, es un patrón de restricción de difusión extenso en las secuencias de difusión, con las secuencias spin-echo normales. Además, se han descrito casos de lactantes con necrosis cortical difusa hiperintensa en T2 (111,118,119).

El EEG es inespecífico mostrando diversos grados de enlentecimiento generalizado (ondas theta o delta) con o sin paroxismos multifocales.

Además de encefalitis, VHH6 al parecer podría ser responsable de mielitis infecciosa. La mielitis por VHH6 ha sido definida por la presencia de disestesias de extremidades inferiores, disuria o disquecia, sin síntomas de encefalitis. Se diagnostica por PCR de VHH6 en LCR y puede asociar alteración de señal en médula espinal o cursar con neuroimagen normal. Este diagnóstico a menudo es complejo porque en la literatura no siempre se usan los mismos criterios diagnósticos: en general se habla de mielitis cuando los síntomas neurológicos propios de la lesión medular (como debilidad, alteraciones sensitivas y trastornos esfinterianos) se asocian a alteración radiológica compatible por RM, sin embargo hay casos publicados descritos como mielitis en pacientes cuyo único síntoma es el prurito generalizado y la neuroimagen medular es normal (106). Esto lo justifican por el hecho que la aparición de prurito asociado a dolor intenso en extremidades inferiores les recuerda al síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina o CIPS), que se atribuye a afectación medular o neuropática (112,120). La mielitis por VHH6 no iría acompañada de crisis o hiponatremia a no ser que asocie también encefalitis (115). Otros autores sin embargo, describen la aparición de prurito como parte de la sintomatología asociada a la encefalitis por VHH6 por posible afectación talámica, e incluso se describe algún paciente con crisis de hipotermia de 32°C y prurito intenso en contexto de encefalitis por VHH6 (121).

Se ha hablado de la posibilidad de que un VHH6 integrado en el cromosoma podría reactivarse y provocar infección. Hay estudios que asocian la presencia de VHH6 integrado en el cromosoma con mayor riesgo de infección bacteriana y rechazo del implante. No se ha demostrado in vivo el paso a estado lítico desde el estado de latencia del VHH6 integrado, pero sí in vitro, donde el VHH6 presente en linfocitos cultivados puede ser inducido a estado de replicación por inhibidores de histona deacetilasa (valproato), al igual que otros herpesvirus (122).

El tratamiento de elección es ganciclovir o foscarnet, o mejor la combinación de los 2, aunque su eficacia no es óptima y se precisa un tratamiento precoz para que sea eficaz. Se ha demostrado que foscarnet es efectivo para tratar los 2 serotipos de VHH6 (A y B) mientras que ganciclovir sólo es efectivo frente el serotipo B. De todas formas, no se ha demostrado que el serotipo A produzca infección en humanos por lo que esto no influiría a la hora de elegir el mejor antiviral (114).

El pronóstico dependerá de la rapidez de instauración del tratamiento y del estado de inmunosupresión del paciente en el momento de la infección, entre otros factores (123). Algunos estudios demuestran una correlación entre la reconstitución inmune y un pronóstico favorable (105,124,125). Aunque el número de linfocitos aumenta durante los primeros meses tras el aloTPH, estos linfocitos pueden ser hipofuncionantes hasta el año postrasplante, provocando que la respuesta inmune específica sea insuficiente. La reconstitución inmune puede estar influida por muchos factores previos al TPH (edad, enfermedad, tipo de donante), peritrasplante (acondicionamiento, fuente de progenitores, manipulación del implante) y postrasplante (EICR, infecciones). Dado que estos pacientes no disponen de respuesta linfocitaria T efectiva en el período postrasplante precoz, se les podrían extraer linfocitos antes del TPH para ser expandidos in vitro y reintroducidos posteriormente. Esto se ha realizado con éxito con virus como VEB y CMV, pero aún no con VHH6 (105,106). A pesar de estos datos, ciertos linfocitos específicos frente VHH6 sí pueden presentarse a los pocos meses del TPH, lo que demuestra que una cierta respuesta protectora puede iniciarse durante la linfopenia severa en la fase postrasplante precoz (104,124,126,127).

Se han descrito pacientes con resolución completa del cuadro sin déficits a largo plazo, pero la mayoría de los pacientes sobreviven con secuelas. Sobre todo se describen alteraciones en memorias y funciones ejecutivas, y hasta el 50% de los pacientes fallecen (86,128). Respecto a la neuroimagen, se observa evolutivamente una importante atrofia hipocampal que coincide con las secuelas en memoria, además de epilepsia sintomática (109). Se han descrito casos aislados de niños que presentan como secuelas una encefalopatía epiléptica que debuta meses después de la infección, asociada a alteración de lenguaje y pérdida de

habilidades sociales; esta afectación cognitiva se describe en niños pequeños (todos son menores de 4 años) y puede ser resultado de un daño hipocampal bilateral precoz (129).

Por estos motivos, podría ser interesante plantear una profilaxis específica frente a este virus antes de iniciar el acondicionamiento de un aloTPH. Sin embargo, la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (*European Conference on Infections in Leukemia*) del 2008 desaconsejó la profilaxis frente la reactivación del VHH6 por el bajo riesgo de enfermedad y la toxicidad de los fármacos disponibles (130). Tampoco parece muy coste-efectivo la monitorización semanal mediante PCR de VHH6 en los pacientes sometidos a aloTPH, ni siquiera los de alto riesgo como los afectados de EICR aguda grave, ya que se sabe que la mayoría de pacientes que muestren elevación de la carga viral plasmática no desarrollarán sintomatología por lo que no precisarían tratamiento. Sí parece haber más consenso en la recomendación de iniciar tratamiento precoz ante el menor síntoma sugestivo y realización de punción lumbar tan pronto como sea seguro, especialmente en los casos con mayor riesgo de desarrollar encefalitis por VHH6, como sería el TPH de sangre de cordón, la EICR aguda grave o el TPH no idéntico. El tratamiento se debería continuar durante al menos 3-4 semanas si se detecta PCR positiva en LCR (79,111).

4.6.6.1.2.2. CITOMEGALOVIRUS (CMV)

La encefalitis por **CMV** es menos frecuente y suele ser más tardía, hasta 4 meses postrasplante (131). La mortalidad es superior al 80%. El CMV puede reactivarse durante un estado de inmunosupresión, aunque también puede observarse una primoinfección en un receptor seronegativo tras recibir TPH o transfusión de sangre de donante seropositivo. Puede provocar síntomas por afectación de sistema nervioso central (encefalitis) o periférico, además de corioretinitis, mielitis y radiculitis o ventriculitis. La ventriculitis se describe por una captación de contraste fina y lisa del epéndimo asociado a detritus intraventricular. A pesar de que no es específico, la afectación retiniana, poliradicular o ependimaria pueden hacer

sospechar infección por este virus. Además, el CMV tiene propiedades inmunomoduladoras y se asocia a rechazo crónico del implante y coinfección con otros patógenos. Se puede realizar PCR en LCR, pero a menudo se precisa cultivo de tejido procedente de biopsia cerebral para su diagnóstico. El tratamiento con ganciclovir (y su análogo oral, valganciclovir) (132) y foscarnet son los tratamientos más eficaces, aunque está empezando a aumentar la resistencia a ganciclovir (15,17). Ganciclovir se asocia a mayor riesgo de neutropenia y foscarnet, a daño renal, por lo que se recomienda seleccionar el fármaco en función del estado clínico del paciente (133). También se propone el tratamiento mediante infusión de células CD4+ de pacientes CMV-seropositivos, con resultados muy positivos en algunos casos (134,135). De todas formas, a pesar de un tratamiento efectivo, el pronóstico suele ser pobre con elevada mortalidad y grandes secuelas en los supervivientes. Otro dato a destacar en relación con el CMV es que, dentro del grupo de pacientes sometidos a TPH de donante no emparentado, se ha descrito mayor supervivencia si el donante es seropositivo a CMV, aunque no se conoce aún el motivo. Se propone que, si el paciente es seropositivo a CMV, si precisa TPH de donante no emparentado, sea a partir de donante seropositivo (101).

4.6.6.1.2.3. VIRUS EPSTEIN-BARR (VEB)

El virus Epstein-Barr (VEB) es un gammaherpesvirus que provoca infección en el ser humano, sobretodo en la infancia, y posteriormente queda en estado latente; la seroprevalencia en adultos es aproximadamente del 90%. Las células diana son sobre todo los linfocitos B naïve, que se activan y se convierten en blastos proliferativos. Esta infección es controlada en condiciones normales por los anticuerpos y linfocitos T citotóxicos del huésped. Sin embargo, el sistema inmune del huésped no puede eliminar completamente el VEB, por lo que los linfocitos B infectados pueden persistir en niveles bajos, y el virus en estado de latencia en su interior. Esta incapacidad de eliminar el VEB es mayor en presencia de depresión del sistema inmune celular, como es el caso del TPH (136). En estados de inmunosupresión, sobretodo en inmunosupresión celular, como la que puede aparecer tras un TPH y especialmente con determinados acondicionamientos, la

respuesta del huésped no puede controlar la proliferación de linfocitos B infectados y estos provocan el llamado trastorno linfoproliferativo post-TPH (PTLDs, *post-transplant lymphoproliferative disease*). Los factores de riesgo asociados son el TPH de donante no emparentado no idéntico, la depleción de linfocitos T y el uso de gammaglobulina antitimocítica (ATG). La ATG es uno de los acondicionamientos más asociados a aparición de PTLD en un paciente previamente seropositivo para VEB.

El espectro clínico de los trastornos linfoproliferativos es muy amplio, desde síntomas generales como fiebre, fatiga e inapetencia, hasta clínica neurológica específica como crisis, depresión del sensorio o síntomas focales. A la exploración física se observa hepatoesplenomegalia y adenopatías y en la analítica destaca aparición de linfocitos atípicos en la sangre periférica y elevación de LDH. Por neuroimagen se pueden observar lesiones múltiples hipo o isointensas en T1 e hiperintensas en T2, con captación de contraste, en ambos hemisferios con afectación de la sustancia blanca subcortical, periventricular y los ganglios basales; suelen además tener un anillo de realce de contraste lo que le asemeja al linfoma cerebral (137). La exclusión de las enfermedades infecciosas, especialmente la nocardiosis y la toxoplasmosis, y las encefalitis virales, es obligada antes de confirmar este diagnóstico. Además la neuroimagen permite visualizar también linfadenopatías difusas cervicales, masas de tejido blando orbitario o afectación de senos paranasales, que confirmarían el diagnóstico de PTLDs (6,138,139).

La estrategia recomendada para su prevención es la monitorización seriada mediante PCR en plasma. Ante una elevación de PCR se debe iniciar tratamiento (en general ante >500 copias/ml), que consiste en primer lugar en la reducción de la inmunosupresión del paciente, y si esto no es efectivo, se debe asociar rituximab. La reducción de la inmunosupresión servirá para restablecer la inmunidad del receptor, y en pacientes con suficientes linfocitos T puede ser suficiente para eliminar la infección (140,141). También se han ensayado otros tratamientos como la infusión de linfocitos del donante o la inmunoterapia con linfocitos T citotóxicos específicos para VEB (10,134,142). A pesar del tratamiento, la respuesta depende del grado de recuperación inmunológica del paciente (15).

Además del PTLDs, el VEB puede infectar directamente a los órganos, entre ellos pulmón, SNC e hígado. A nivel de SNC puede provocar encefalitis con síntomas inespecíficos (cefalea, convulsiones, diferentes grados de encefalopatía y diversas focalidades). El diagnóstico será a partir de PCR de VEB en LCR y en la RM observaremos lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR, con especial afectación de cerebelo y fosa posterior pero también de hemisferios cerebrales.

4.6.6.1.2.4. VIRUS VARICELA-ZÓSTER (VVZ)

El **VVZ** típicamente provoca infecciones tardías, con un pico entre el 4º y 5º mes postrasplante. Antes del uso del aciclovir profiláctico, la incidencia de encefalitis en los pacientes con infección aguda por VVZ se estimaba entre el 4% y el 20% según las series (15). Otros estudios han evidenciado que, más que evitar la infección por VVZ, la profilaxis con aciclovir o ganciclovir lo que hace es retrasar la infección (143). Los factores de riesgo más frecuentemente implicados en la afectación cerebral por VVZ son la EICR crónica y su tratamiento (144), así como la duración de la profilaxis con antivirales (143). Se manifiesta frecuentemente como meningoencefalitis, con fiebre, cefalea, somnolencia y, a menudo, crisis. También puede provocar mielitis, con debilidad de extremidades y trastornos esfinterianos, además de encefalitis de tronco con parálisis de pares craneales (parálisis facial, sordera lo más frecuente). La lesión tipo zoster puede preceder a la clínica neurológica.

4.6.6.1.2.5. VIRUS HERPES SIMPLE 1 Y 2 (VHS-1 Y VHS-2)

Las infecciones por **VHS 1 y 2** no son infrecuentes pero la afectación cerebral es rara, a pesar de la profilaxis con aciclovir. Pueden causar encefalitis con sintomatología muy inespecífica y la RM puede mostrar alteraciones predominantemente en el sistema límbico, pero también diseminadas en ambos hemisferios. Para el diagnóstico en general se usa la PCR en LCR. El tratamiento consiste en aciclovir a altas dosis. Aproximadamente el 60% de los pacientes

supervivientes tendrán secuelas graves a pesar de iniciar el tratamiento de forma precoz (15).

4.6.6.1.2.6. VIRUS JC

La **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** es una enfermedad desmielinizante poco frecuente y se debe a infección o reactivación del virus JC. Este virus infecta a los oligodendrocitos, los cuales no podrán producir mielina y por tanto aparecerán de forma progresiva áreas desmielinizadas de sustancia blanca, con aparición de déficits neurológicos de forma progresiva (145). A pesar de la inmunosupresión de los pacientes que reciben trasplante, esta infección es mucho menos frecuente en este contexto que en otros estados de inmunosupresión como es la infección por VIH. La presentación típica suele comenzar con un síndrome neurológico focal que progresa de forma subaguda a déficit cognitivo progresivo, cefalea, crisis, alteraciones visuales, déficits motores, sensitivos o afectación de lenguaje, con alteración progresiva de la conciencia, finalizando en coma y éxitus (15,50).

En pacientes trasplantados, aunque no muy frecuente, se ha descrito principalmente en trasplantes de órganos sólidos, y más raramente tras TPH, pero solo en adultos. No hay por el momento casos descritos en niños (6). En adultos suele aparecer varios meses tras el TPH. En RM cerebral observaremos áreas hiperintensas en T2 y FLAIR sin edema ni captación de contraste, asimétricas, con pico de lactato variable en la espectroscopía, ratio elevada de colina/creatinina y ratio disminuida de n-acetil-aspartato/creatinina. El diagnóstico se realiza mediante PCR en LCR, pero la citoquímica del LCR suele ser normal. Ningún tratamiento hasta el momento ha demostrado ser eficaz, aunque se han probado cidofovir, citarabina intratecal e interferón alfa (10). También se recomienda disminuir los fármacos inmunosupresores para permitir la recuperación de la inmunidad del paciente. A pesar de todo ello, la mortalidad es cercana al 100% y los escasos pacientes que sobreviven a la infección suelen hacerlo con importantes secuelas (15,146).

4.6.6.1.2.7. VIRUS BK

El virus BK, el JC y el virus simian 40 (SV40) son miembros de la familia poliomaviridae. Las infecciones por **virus BK** afectan al 60-90% de la población general y suceden durante la infancia; este virus se suele transmitir por vía respiratoria y su infección cursa en general asintomática. El virus queda en estado latente tras la infección, sobretodo en riñones y otros tejidos, incluyendo el cerebro. La reactivación del virus suele suceder en estados de inmunosupresión y se manifiesta como cistitis hemorrágica, estenosis ureteral, nefritis tubulointersticial, retinitis, encefalitis y neumonía. La encefalitis y la meningitis por virus BK son muy poco frecuentes, y la mayoría suceden en pacientes infectados por HIV y en pacientes trasplantados (147).

En la encefalitis por BK, el síntoma inicial más frecuente es la cefalea; progresivamente pueden aparecer crisis, alteración progresiva del sensorio, disartria, alucinaciones, alteraciones visuales y en algún caso paraplegia. En la RM cerebral se observa afectación preferentemente del parénquima cerebral periventricular, con hiperintensidad de la sustancia blanca periventricular y córtex relativamente conservado, y alteraciones sugestivas de componente meníngeo (engrosamiento y captación de contraste). En el cerebelo, se suele observar afectación de la sustancia gris, mientras que la sustancia blanca cerebelosa está preservada (147,148). El diagnóstico se confirma mediante PCR de virus BK en LCR y a veces también se precisa realizarlo en tejido procedente de biopsia cerebral. No hay tratamiento etiológico. Se han probado antivirales como cidofovir, leflunomida, inmunoglobulinas endovenosas y quinolonas para la nefropatía y la cistitis refractarias, aunque su efecto es dudoso y tienen muchos efectos adversos. En el caso de la encefalitis el tratamiento más usado es cidofovir, pero con resultados poco esperanzadores. A diferencia del virus JC, sí hay descritos casos pediátricos sometidos a TPH afectos de encefalitis por virus BK, en contexto de cistitis hemorrágica por el mismo virus, y aunque la incidencia de esta infección debe ser baja, sí parece que estaría infradiagnosticada (148).

4.6.6.1.2.8. SARS-COV2

Durante la elaboración de este trabajo sucedió la pandemia por SARS-CoV2, que provoca la enfermedad conocida como COVID-19, por lo que consideramos de interés realizar un apartado específico sobre este virus. La enfermedad COVID-19 es de especial gravedad si afecta a población de riesgo, como podrían ser los pacientes sometidos a un TPH. Se ha descrito que la linfopenia en el transcurso de la COVID-19 es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones graves, como el síndrome de distrés respiratorio agudo (149); por otro lado, sabemos también que los pacientes sometidos a TPH pueden presentar linfopenia o alteración de la función linfocitaria hasta aproximadamente un año tras el TPH, especialmente si se ha realizado depleción linfocítica durante el acondicionamiento para el TPH (150). Además, como hemos comentado anteriormente, los pacientes sometidos a TPH presentan mayor riesgo de desarrollar microangiopatía trombótica en contexto de disfunción endotelial (15,64–66), y se ha descrito también que el virus SARS-CoV2 puede infectar células endoteliales porque se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Se ha visto una importante afectación vascular con formación de microtrombos en los pacientes con COVID-19 probablemente debida a dicha afectación del endotelio vascular; por tanto, en nuestros pacientes que han recibido un TPH el haber sufrido microangiopatía trombótica podría aumentar el riesgo de complicaciones graves si sufren infección por SARS-CoV2 (151).

La complicación más grave de la COVID-19 es el síndrome de distrés respiratorio, que provoca hipoxia y puede finalizar en fracaso multiorgánico; parece que las células epiteliales alveolares también expresan receptor para ACE2 y por tanto el virus SARS-CoV2 también podría introducirse en estas células (152). En este contexto, se sabe que algunas células del SNC como las propias neuronas y también los oligodendrocitos expresan igualmente el receptor para ACE2 por lo que podrían ser también una diana del virus (153); de hecho se han descrito algunos pacientes con meningoencefalitis por SARS-CoV2 (154).

Es por todo ello que sería de esperar que el virus SARS-CoV2 pudiera provocar meningoencefalitis, además de lesiones a nivel de SNC secundarias a la hipoxia y el shock séptico, especialmente en pacientes que han sido sometidos

recientemente a TPH. En la literatura en el momento actual no encontramos casos descritos en este contexto. En nuestro registro, que cerramos en diciembre 2019, no habíamos encontrado aún ningún paciente que hubiera sufrido COVID-19 ya que en España la epidemia se declaró con posterioridad a esta fecha. Además, el hecho de que estos pacientes habitualmente ya estén sometidos a medidas de protección (aislamiento en domicilio, uso de mascarillas de protección al salir de casa, lavado frecuente de manos, ...) les puede haber protegido frente al contagio mejor que a la población general. Este último dato a fecha actual aún estaría por demostrar.

4.6.6.1.2.9. OTROS VIRUS

Aunque raro, se ha descrito también la meningoencefalitis por **adenovirus**. Se ha descrito en niños inmunocompetentes como una causa poco frecuente de encefalitis pero con elevada morbimortalidad (155). En general el diagnóstico es a través de cultivos de heces o de secreciones respiratorias porque la PCR en LCR suele ser negativa (156). En niños inmunodeprimidos, como los que reciben un TPH, la afectación puede ser más grave con evolución hacia el coma y éxitus. En general coexiste con infecciones de tracto gastrointestinal o bien de vías respiratorias. Se ha descrito que el estudio mediante PCR en aspirado nasofaríngeo previo al TPH podría ser predictor de la aparición de viremia de adenovirus en la fase postrasplante. En neuroimagen se han descrito lesiones hiperintensas difusas, principalmente en lóbulos temporales, sistema límbico, tronco y cerebelo, a menudo difícil de distinguir de la encefalitis por VHS. En niños, en los que las infecciones por adenovirus son frecuentes, se ha planteado que la monitorización semanal mediante PCR en sangre podría ser de utilidad, para, en caso de ascenso de PCR, iniciar tratamiento antiviral específico anticipativo (157). El tratamiento de elección es cidofovir o ganciclovir (15).

Se han descrito otros virus como responsables de encefalitis en el paciente sometido a TPH, pero son casos anecdóticos por lo que se les estima menor incidencia. Uno de ellos es el **astrovirus**, detectado en una paciente que presentó cuadro encefalopático progresivo y detección mediante PCR en tejido de biopsia

cerebral de astrovirus VA1/HMO-C (88). El astrovirus neuroinvasivo se ha mostrado como uno de los virus emergentes en pacientes inmunocomprometidos, y puede provocar desde encefalopatía aguda hasta disfunción neurológica crónica, con déficit cognitivo progresivo e incoordinación motora, con muy pobre pronóstico. Se han encontrado alta prevalencia de anticuerpos anti-astrovirus en los adultos donantes de sangre (hasta un 65%) por lo que probablemente la transmisión es a partir de un donante portador asintomático.

El **virus del West Nile** puede provocar infecciones cerebrales graves pero suele ser más frecuente en pacientes con infección por HIV más que postrasplante (158).

4.6.6.1.3. INFECCIONES FÚNGICAS

Los hongos más frecuentemente aislados en infecciones de sistema nervioso central en estos pacientes son *Aspergillus*, *Candida* y *Mucorales*, si bien su incidencia varía mucho entre países. Los pacientes sometidos a aloTPH se estima que tienen un riesgo de éxitus multiplicado por 6 (159).

4.6.6.1.3.1. ASPERGILLUS

Dentro de las infecciones fúngicas en el SNC, los émbolos sépticos de *Aspergillus* son los más frecuentes (160–162); probablemente son favorecidos por el uso de antibióticos de amplio espectro (18). La aspergilosis en general se disemina a partir de una infección pulmonar o de senos paranasales por vía hematógena. Es más común en pacientes con neutropenia, EICR y en los que reciben corticoides, y es más frecuente en la primera fase (primeros 100 días) en el contexto de aumento de inmunosupresión. El riesgo parece menor en los pacientes sometidos a TPH de donante emparentado, probablemente por presentar menor EICR. Sin embargo, su incidencia varía mucho de país a país. Las hifas de *Aspergillus* son altamente angiotróficas: pueden provocar hemorragias e infartos agudos, y más adelante

provocan cerebritis infecciosa y progresan a abscesos. A veces pueden también provocar meningitis o granulomas.

Clínicamente se manifiesta en general con fiebre y encefalopatía, síntomas focales como déficits visuales o motores, y además puede provocar crisis. Sin embargo dichos síntomas son muy poco específicos y se encuentran en la mayoría de procesos neurológicos graves, infecciosos o no infecciosos, por lo que se precisan de exploraciones complementarias para la confirmación de esta infección (44).

Respecto a la neuroimagen, que debería ser RM bien sea urgente o bien diferida, permitirá detectar lesiones captantes de contraste en anillo con hipointensidad T2 central, asociado a hemorragias focales y líneas intracavitarias que corresponden a las hifas. Hay que tener en cuenta que la captación de contraste puede ser mínima o ausente en casos de inmunosupresión severa (163,164). Las lesiones se observarán predominantemente en ganglios basales, tálamos, cuerpo calloso, cerebelo y regiones subcorticales. Debido a su angiofilia, se pueden observar infartos arteriales, vasculitis y aneurismas micóticos (10,17,18,44,165). En TC se observan lesiones múltiples e irregulares hipodensas con realce en anillo leve tras la administración de contraste, con a veces componente hemorrágico que se muestra hiperdenso (6). Desgraciadamente, cuando aparecen las lesiones típicas en la neuroimagen, acostumbra a ser tarde para tratamiento efectivo (44), por lo que en general en la mayoría de las series se demuestra una elevada mortalidad a pesar de iniciar tratamiento (mortalidad 85-100%) (44).

Por eso, los métodos de detección rápida de las infecciones fúngicas son extremadamente importantes para el diagnóstico precoz y para iniciar tratamiento preemptivo antes de la confirmación diagnóstica. Para el diagnóstico, la demostración concomitante de cultivos positivos para *Aspergillus* en líquido pleural o pulmón asociado a clínica neurológica es altamente sugestiva de aspergilosis cerebral; la detección de galactomanano mediante ELISA en LCR y en plasma confirma la aspergilosis invasiva (166), pero el gold-standard sigue siendo el aislamiento de *Aspergillus* en tejido cerebral, técnica que raramente se realiza por su alta agresividad. La detección del antígeno galactomanano es muy específica de la infección por *Aspergillus*, pero es poco sensible.

El pronóstico es en general muy desfavorable a pesar de iniciar tratamiento, que suele ser a base de anfotericina B y azoles. El fluconazol no tiene actividad frente *Aspergillus* y las equinocandinas sólo son fungistáticas frente este organismo, por lo que se recomienda actualmente usar triazoles, como el voriconazol (167). El voriconazol tiene mayor penetrancia en SNC y se prefiere ante anfotericina B, aunque hay formas de *Aspergillus* resistentes a azoles. La infusión de linfocitos T específicos para *Aspergillus* es una técnica nueva prometedora con buenos resultados en series cortas, pendientes de confirmar en estudios futuros (9,10,44).

4.6.6.1.3.2. CANDIDA

La candidiasis invasiva es la micosis más frecuente en muchas series, a pesar de profilaxis antifúngica. En un control retrospectivo, la meningitis por *Candida* en pacientes con candidiasis sistémica fue del 3%, y hasta el 6% en necropsias, lo que sugiere que está infradiagnosticada. De hecho, la profilaxis con fluconazol ha provocado una disminución de las infecciones por *C. albicans*, pero, en cambio, un aumento de las producidas por *C. glabrata* y *C. krusei*. El SNC se puede ver afectado por diseminación de la infección por vía hematógena, provocando meningitis, que es difícil de diferenciar clínicamente de las bacterianas. Un LCR negativo no descarta esta infección, especialmente si hay pleocitosis. A diferencia de *Aspergillus*, *Candida* no es tan angiofílica por lo que no suele provocar vasculitis, hemorragias o infartos venosos, pero sí puede producir microabcesos con múltiples lesiones captantes de contraste, así como ventriculitis y hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma micótico (50). La fungemia en hemocultivos se detecta hasta en el 70% de los casos, sin embargo, la sensibilidad de los cultivos de LCR para aislar *Candida* es relativamente baja. El tratamiento consiste en polienos, equinocandinas y fluconazol, aunque la mortalidad sigue siendo elevada (15).

4.6.6.1.3.3. MUCORALES

Los mucorales (*Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus*) pueden provocar infecciones en SNC en pacientes inmunodeprimidos. La infección se suele iniciar con la afectación de la mucosa nasal, oral o de senos paranasales y se extiende con mucha rapidez a la órbita y la base del cráneo. Las biopsias son esenciales para iniciar un tratamiento dirigido de forma precoz, y es casi obligatoria la cirugía para desbridar el tejido necrótico o infectado. Sin un tratamiento precoz apropiado, la infección es letal en pocos días, y para su tratamiento se suele utilizar la combinación de anfotericina con equinocandinas. Estos fármacos, sin embargo, tienen baja penetrancia en el tejido cerebral, por lo que su eficacia es menor que en otros tejidos (15,159).

4.6.6.1.3.4. CRYPTOCOCCUS

La infección cerebral por *Cryptococcus* es muy rara asociada a TPH y sí se suele asociar a pacientes con infección por HIV en forma de meningitis subaguda o crónica. Tiene tropismo perivascular con formación de abscesos microscópicos gelatinosos en los espacios de Virchow-Robin, y suele originarse a partir de infección de tejido pulmonar. La prueba de imagen más sensible es la RM cerebral, ya que puede cursar con un TC absolutamente normal. La detección antigénica o la PCR en fluidos corporales tienen una sensibilidad mayor del 90% y son muy específicas. El tratamiento suele consistir en polienos, flucitosina y fluconazol (15).

4.6.6.1.3.5. HISTOPLASMA CAPSULATUM

Histoplasma capsulatum provoca infecciones sistémicas en zonas endémicas. Es mucho más común en pacientes HIV que en pacientes sometidos a TPH y suele tratarse con anfotericina B. La coccidiomicosis es del 2,6% en pacientes de regiones endémicas de los cuales sólo el 9% tenía afectación extrapulmonar. Se trata con azoles asociados a administración intratecal de polienos (15).

4.6.6.1.4. INFECCIONES PARASITARIAS: *TOXOPLASMA GONDII*

La toxoplasmosis es una infección protozoaria oportunística poco frecuente causada por el parásito *Toxoplasma gondii*. La infección se adquiere mayoritariamente por la ingestión de comida o agua contaminada por oocistos eliminados por gatos o bien comiendo carne cruda o poco cocinada. La primoinfección suele cursar asintomática en individuos sanos pero el parásito queda latente en músculo y otros órganos. La seroprevalencia para *T. gondii* varía geográficamente, desde <15% en Norteamérica hasta 50-80% en Europa Central. La toxoplasmosis puede verse por la infección, o más frecuentemente, por la reactivación, en pacientes sometidos a TPH que están bajo tratamiento inmunosupresor y con cifras bajas de linfocitos T CD4+. Su incidencia ha disminuido con el uso de cotrimoxazol como profiláctico para *P. jiroveci* ya que *Toxoplasma* es sensible a este fármaco. La evolución es a menudo fulminante, desde formas generalizadas a formas únicamente confinadas a cerebro, y la mortalidad en estos casos es muy alta (60-90%) (168). La mayoría son reactivaciones de infecciones latentes, y su riesgo es mucho más elevado en TPH de sangre de cordón, debido a la inmadurez del sistema inmune del injerto. A nivel neurológico, *Toxoplasma* produce síntomas focales y varios grados de encefalopatía (18).

En la RM se observan múltiples lesiones hiperintensas en la secuencia T2 de la RM, con contraste en anillo, pero mínimo efecto masa debido a la escasa capacidad del paciente de producir inflamación, y sin hemorragia asociada, sobretodo de predominio en tálamos y ganglios basales, sustancia blanca subcortical y a veces también cerebelo. Los pacientes con esta infección y sin captación de contraste suelen ser más leucopénicos y recibir dosis más altas de corticoides, y además la infección suele ser más precoz (dentro del primer mes, a diferencia de los pacientes con lesiones que sí captan contraste). La espectroscopía puede mostrar elevación de los picos de lípidos y lactato. El diagnóstico suele ser por PCR en LCR, pero a veces se requieren biopsias cerebrales estereotácticas para llegar al diagnóstico (169). El principal diagnóstico diferencial es el linfoma cerebral, pero también los abscesos bacterianos.

El tratamiento se basa en pirimetamina-sulfadiacina, cotrimoxazol a altas dosis o asociación de pirimetamina y clindamicina (10,15,17,18,50,170); el principal inconveniente sin embargo de todos estos tratamientos es que la mayoría se administran por vía oral (sólo clindamicina es endovenosa) por lo que en pacientes graves sin correcta tolerancia enteral o bien en casos que asocien EICR intestinal con malabsorción secundaria estos tratamientos pueden ser ineficaces. Algún autor ha propuesto la monitorización mediante PCR en plasma para detectar cualquier elevación antes de que la infección sea sintomática, aunque se precisan más estudios para confirmar que dicha prueba realmente sea eficaz para la prevención de la toxoplasmosis cerebral (171–173).

Esta infección presenta una elevada mortalidad, la cual parece disminuir en los casos de debut más tardío postrasplante y cuando se establece un tratamiento precoz (174).

4.6.6.2. COMPLICACIONES VASCULARES

Dentro de la patología vascular incluimos tanto las hemorragias cerebrales como las lesiones isquémicas. Se les atribuye una incidencia de aproximadamente el 3.8-8% de los receptores de TPH (y hasta el 50% en necropsias), sobretodo en fases precoces postrasplante, coincidiendo con la administración del acondicionamiento, el inicio del tratamiento inmunosupresor y el estado de pancitopenia. En las fases más tardías, además, puede aparecer angiítis cerebral por EICR, con sangrado o infarto secundarios (6,175).

Dentro de las complicaciones neurológicas, las **hemorrágicas** son especialmente graves. Se ha descrito una prevalencia del 3% (10). Entre los factores de riesgo encontramos la asociación de plaquetopenia durante la fase de pancitopenia postrasplante con hipertensión arterial, que suele ser de causa farmacológica (especialmente secundaria a ciclosporina). Además, la enfermedad de base y la trombosis de senos venosos cerebrales pueden predisponer también a la hemorragia intracraneal (10). Otros factores de riesgo descritos son la presencia de

una infección sistémica concomitante, la hipofibrinogenemia $<2\text{g/l}$ o la presencia de EICR, bien sea por aparición de EICR cerebral con lesión endotelial o bien por el tratamiento del mismo, sobre todo con fármacos inhibidores de calcineurina (50,80). Además, en el caso de hemorragias subaracnoideas (HSA), se debe descartar siempre la presencia de aneurismas micóticos (4).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las crisis, déficits focales o alteración del sensorio, a menudo precedido de cefalea brusca (17). El inicio agudo de un déficit focal seguido rápidamente por una depresión del sensorio y signos sugestivos de afectación de tronco por herniación transtentorial es típico de una hemorragia extensa fatal (15).

A diferencia de lo que sucede con otro tipo de pacientes, el manejo de los pacientes sometidos a TPH es casi exclusivamente sintomático, ya que la gran mayoría de estos pacientes presentan una o más contraindicaciones para la cirugía (plaquetopenia, coagulopatía, inmunodeficiencia, alteración hemodinámica o respiratoria, ...). El tratamiento conservador será básicamente el mantener la cifra de plaquetas por encima de $50000/\text{mm}^3$, plasma si se asocia coagulopatía o incluso factor VII activado en caso de sangrado activo. En estos pacientes, en los que existe plaquetopenia de base agravada además por consumo por la propia hemorragia, suele existir una grave refractariedad plaquetar a las transfusiones, por lo que el objetivo de $50000/\text{mm}^3$ no siempre se consigue (10). Los fármacos dirigidos a tratar la hipertensión endocraneal pueden ser necesarios, aunque con resultados modestos, y la corticoterapia con dexametasona también ha sido utilizada, aunque con precaución por sus efectos secundarios, como el empeoramiento de la HTA y el riesgo de infecciones (33).

El pronóstico global de las hemorragias intracraneales es muy desfavorable porque la mayoría no son candidatos a neurocirugía (176). La mortalidad es sobre todo en los primeros 2 días tras el sangrado, y en los pocos supervivientes, las secuelas son muy graves.

Respecto a los ictus **isquémicos**, destacan los pacientes con drepanocitosis como enfermedad de base. Los niños con esta enfermedad tienen un riesgo de

desarrollar ictus isquémicos de hasta el 10%, y si han sufrido un ictus previo al TPH, el riesgo de presentar otro durante el TPH se eleva hasta casi el 50% (51). También se pueden ver en contexto de estados protrombóticos o bien secundarios a un émbolo procedente de una endocarditis o tras fibrilación auricular. La incidencia acumulada de trombosis arterial y venosa a los 14 años fue de 4,1% y 11,8% respectivamente. El tratamiento corticoideo y la EICR crónica son factores de riesgo para los eventos trombóticos, y suelen asociarse a contexto infeccioso. Un tercio de los ictus de una serie de 36 pacientes sometidos a TPH fueron desencadenados por infecciones, mayoritariamente de origen fúngico (15).

4.6.6.3. TOXICIDAD FARMACOLÓGICA

Los fármacos más frecuentemente asociados a neurotoxicidad son los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus), los agentes citotóxicos usados en el acondicionamiento y fármacos anti-metabolitos, pero también los antibióticos usados tanto en profilaxis como en tratamiento de las infecciones, como por ejemplo imipenem/meropenem o aciclovir. Los efectos secundarios más conocidos de todos estos tratamientos están descritos en el capítulo 4.2.

Otros fármacos que pueden provocar efectos sobre el SNC son:

- **Haloperidol:** Síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hipertermia con hiperactividad autonómica, alteración del sensorio, rigidez muscular y rabdomiólisis (33). El haloperidol se suele usar para tratar los vómitos incoercibles secundarios a la quimioterapia.
- También puede aparecer alteración del sensorio en relación con el uso de **opioides, antihistamínicos, benzodiazepinas y antieméticos**, especialmente si se usan en combinación (15).

Además, otro problema asociado a los fármacos es que las interacciones entre ellos pueden condicionar otra toxicidad que quizás no sucedería usándolos por separado (15). Por ejemplo, se sabe que los corticoides usados como tratamiento de la EICR

pueden influir en los niveles de ciclosporina y por tanto empeorar sus efectos neurotóxicos.

Finalmente, se debe tener también en cuenta que, en situación de fallo multiorgánico, en especial insuficiencia hepática y renal, los niveles plasmáticos pueden aumentar hasta alcanzar niveles tóxicos.

Aunque la toxicidad es más frecuente en los regímenes mieloablativos, también puede estar presente en los acondicionamientos RIC, en los que se describe una incidencia de 8-56% de patología que afecte al sistema nervioso central, y de <5% de patología de sistema nervioso periférico (52).

4.6.6.3.1. LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

Se trata de una entidad clínico-radiológica bien definida, con características clínicas típicas asociado a hallazgos en RM también típicos (20,177). En general se asocia a diversos factores conocidos: la hipertensión arterial, la preeclampsia, el uso de inhibidores de calcineurina, el TPH o el trasplante renal, o las infecciones graves, sobre todo por bacilos gramnegativos (178).

Se considera reversible en general y su fisiopatología se relaciona con el edema vasogénico cerebral. Se ha descrito su inicio coincidiendo con crisis de hipertensión arterial y de hecho PRES es un análogo de la encefalopatía hipertensiva (50): un aumento rápido de la TA podría superar el mecanismo de autorregulación provocando hiperperfusión y daño capilar, con salida de fluido al intersticio. Los vasos sanguíneos de la circulación posterior tienen menos inervación simpática por lo que pueden afectarse más en situación de pérdida de autorregulación. Otra explicación sería la disfunción endotelial, que provoca activación endotelial, respuesta leucocitaria y vasoconstricción, agravado seguramente por la hipomagnesemia asociada al uso de inhibidores de la calcineurina, que altera el tono vascular cerebral; esto sería cierto en el caso de PRES asociado al uso de ciclosporina, pero no cuando se usa tacrolimus (54). El aumento de permeabilidad microvascular puede liberar endotelina y tromboxano, que son vasoconstrictores potentes. Esto provoca áreas de isquemia con edema citotóxico que se detectan

en las secuencias de difusión, y la aparición de edema citotóxico hace que las lesiones sean a menudo irreversibles. Se afecta inicialmente la sustancia blanca subcortical y posteriormente también la sustancia gris, para progresar posteriormente a sustancia gris y blanca profundas. Se han descrito algunos factores predisponentes para su aparición, como son la hipocolesterolemia, la hipomagnesemia y la hipertensión arterial. Cuando se asocia al uso de inhibidores de calcineurina, parece ser independiente de los niveles de ciclosporina plasmáticos: en general se observa con niveles plasmáticos supraterapéuticos, pero unos niveles plasmáticos en rango terapéutico no descartan la aparición del cuadro, por lo que éste puede estar infraestimado. Aunque típicamente se asocia al uso de ciclosporina, la leucoencefalopatía posterior reversible se puede ver asociada también a otros fármacos o en otras situaciones clínicas, como es el caso de una crisis hipertensiva grave. Es generalmente reversible, una vez se suspende el fármaco que lo produce, aunque se han descrito casos letales y también otros que dan lugar a secuelas irreversibles (51). Hay también casos descritos con epilepsia a largo plazo en relación con el desarrollo de esclerosis mesial secundaria (19). En un estudio que encontró un 11% de pacientes con PRES, se suspendió ciclosporina para reiniciarla 4 días después, y sólo en un niño reapareció la clínica (20).

A nivel clínico, se suele observar en su inicio cefalea y cansancio, para progresar en 24-48 horas a alteración del sensorio, déficits visuales en grado variable (alucinaciones visuales, agnosia visual y hasta ceguera cortical), HTA grave y ocasionalmente crisis generalizadas (179,180). La recuperación clínica suele suceder antes de la resolución de las imágenes de RM, en general dentro de la primera semana. Las crisis son muy frecuentes y suelen ser el síntoma inicial de PRES, sobretodo en forma de crisis no convulsivas de inicio en el lóbulo occipital (desviación de la mirada, movimientos oculares rítmicos, alteración del sensorio) con o sin generalización secundaria. También se pueden observar status no convulsivos en estos pacientes. El EEG es necesario para detectar crisis infraclínicas o descartar status en pacientes con sensorio deprimido. Otros síntomas de PRES son las alteraciones visuales, depresión de sensorio hasta coma, náuseas/vómitos y cefalea, y, más raramente, hemiparesia (17).

La neuroimagen es necesaria, pero el TC a menudo es inespecífico, y es mejor realizar RM. La RM muestra alteración de señal con hiperintensidades en secuencias T2 y FLAIR, consistente en edema vasogénico que afecta a la sustancia blanca subcortical y a menudo también córtex (53,181,182). La administración de gadolinio sirve para excluir algunos diagnósticos diferenciales (LMP, infecciones oportunistas, ...) ya que PRES no capta contraste o solo muy levemente en pocos pacientes. En la mayoría de casos las lesiones son bilaterales, aunque pueden ser asimétricas, y acostumbra a predominar en áreas posteriores. Además, en aproximadamente un tercio de los pacientes se pueden afectar cerebelo, ganglios basales y tronco (183). Suele ser benigno y autolimitado, pero puede llegar a provocar eventos potencialmente letales como hemorragias masivas, desplazamiento de línea media, herniación cerebelosa o status refractario (10,17,182,184). Las hemorragias suelen ser pequeñas, aunque también se han descrito hemorragias masivas, y suelen ser más frecuentes en niños sometidos a aloTPH (185). Además, se han descrito formas de PRES irreversibles. Todas estas formas clínicas suelen precisar ingreso en unidades de cuidados intensivos y tratamiento de soporte más que quirúrgico, con fármacos antiepilépticos, antihipertensivos, suplementación de magnesio si procede. Además, estos pacientes pueden precisar soporte ventilatorio (6). A nivel de antiepilépticos, es frecuente el uso de benzodiacepinas para controlar las crisis, mientras que como mantenimiento se prefieren fármacos no inductores de metabolismo hepático como el valproato o levetiracetam. El tratamiento incluye también rebajar la dosis del fármaco que ha desencadenado el cuadro a la dosis mínima eficaz o bien paso a vía oral, aunque en la mayoría de centros se prefiere sustituirlo por otro, por considerarse más seguro (186); se puede sustituir por micofenolato o sirolimus, aunque también puede cambiarse por tacrolimus sin que necesariamente produzca el mismo efecto (17). Aun así, a pesar de retirar el fármaco que lo produce, hasta en un 30% de los casos la clínica puede ser permanente o provocar el éxitus (20).

Hay estudios que demuestran mayor mortalidad en los pacientes que desarrollan PRES en los primeros 100 días post-TPH (aunque esto no se observa si se desarrolla más tarde) (20). Se ha descrito que, tras la interrupción del fármaco inhibidor de la calcineurina, el 54% de los pacientes que desarrollan neurotoxicidad

antes del día 100 postrasplante desarrollan EICR a pesar de sustituirlo por otro inmunosupresor. En estos casos, la mortalidad puede llegar al 80% de los pacientes en aproximadamente 30 días tras el desarrollo de la neurotoxicidad. La mayoría de pacientes fallecen de EICR (54%), recaída (20%) o fallo multiorgánico (20%) (9).

4.6.6.3.2. LEUCOENCEFALOPATÍA POR OTROS FÁRMACOS

Tanto las dosis elevadas de quimioterapia, como la radioterapia y también otros fármacos inmunosupresores pueden afectar al sistema nervioso, en particular es especialmente sensible la sustancia blanca. En la RM cerebral se observará hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR en la sustancia blanca profunda de cerebro y tronco; aunque la mayoría de lesiones disminuyen con resolución de la clínica, algunas son progresivas. La leucoencefalopatía posterior reversible asociada a ciclosporina es típicamente reversible, pero existen también otras formas más graves. La leucoencefalopatía necrotizante diseminada secundaria al uso de metotrexate provoca desmielinización difusa, gliosis y necrosis coagulativa (10).

4.6.6.4. COMPLICACIONES METABÓLICAS

Los pacientes sometidos a TPH están en riesgo de desarrollar numerosas complicaciones a nivel metabólico. Algunos fármacos que se usan tanto para el acondicionamiento como para la profilaxis o el tratamiento de la EICR pueden alterar los iones, pero también la EICR intestinal puede provocar malnutrición con la consiguiente alteración iónica secundaria. Además, un fallo renal o hepático, secundario a toxicidad farmacológica, a la propia EICR o a infecciones, por ejemplo, pueden provocar alteraciones metabólicas.

Los trastornos metabólicos pueden producir varios síntomas a nivel neurológico, por ejemplo, encefalopatía (como en el fallo hepático), o neuropatía periférica (como en la hipomagnesemia), entre otros. En el TPH, en el cual confluyen varios

de los factores anteriormente mencionados, la aparición de complicaciones metabólicas con afectación neurológica es especialmente frecuente.

La encefalopatía metabólica se presenta, sobre todo, en las fases del pre-implante y el post-implante precoz del TPH, y puede deberse a varias causas, a menudo incluso pueden aparecer varias causas a la vez en un mismo paciente:

- La encefalopatía hepática es una complicación bastante frecuente en contexto de infecciones, EICR hepática y síndrome de obstrucción sinusoidal hepática. Se debe al acúmulo de amonio y otras sustancias que deberían ser depuradas por el hígado, que son tóxicas para el SNC.
- La encefalopatía urémica se observa en relación con la nefropatía inducida por inhibidores de la calcineurina o también en relación con la microangiopatía trombotica/síndrome hemolítico-urémico.
- La intoxicación por manganeso se observa en fallo hepático y nutrición parenteral total de uso prolongado (44).
- La sedación con opioides para tratar el dolor por mucositis es frecuente, sin embargo, debido a interacciones farmacológicas y diferencias interpersonales puede verse frecuentemente la sobredosis.
- La encefalopatía de Wernicke, por déficit de tiamina, debido en parte al elevado consumo de tiamina en la fase de recuperación hematológica, y en parte debido a uso de soluciones de nutrición parenteral con aporte bajo de esta vitamina, además de las pérdidas secundarias a los vómitos por quimioterapia (79). Se debe tener en cuenta que las nutriciones parenterales con altas dosis de glucosa precisan aporte de tiamina para metabolizar la glucosa, por lo que la formulación con menor aporte de tiamina puede provocar este trastorno. Su incidencia es desconocida pero se ha observado en hasta el 5% en necropsias (6). El déficit de tiamina produce como síntomas principales la tríada de ataxia, confusión y oftalmoparesia bilateral, a veces con acidosis metabólica (33), aunque sólo 1/3 de los pacientes cumplen la tríada completa (79). Lo más frecuente es el trastorno del nivel de conciencia (82%); los trastornos visuales incluyen además de oftalmoplejia, parálisis de oculomotores, nistagmus vertical y horizontal. El

reconocimiento de estos síntomas y la administración de tiamina resuelven rápidamente los síntomas. Sin tratamiento, puede progresar a ceguera permanente y coma, acidosis láctica y éxitus. Una RM normal no lo excluye, aunque existen unos hallazgos típicos (hiperintensidades en secuencias T2, bilaterales en tálamos, periacueductales y cuerpos mamilares, también cerebelo, córtex cerebral y suelo del IV ventrículo).

- También, aunque más raramente, se han descrito casos de mielinolisis central pontina. Se trata de un trastorno desmielinizante que afecta a la parte central de la protuberancia, aunque a veces puede ser extrapontina. Se asocia a hiponatremia y sobre todo a su corrección rápida. Los pacientes presentan un deterioro subagudo (en varios días) a coma, cuadriplejía, parálisis pseudobulbar y síntomas motores extrapiramidales. En RM se observan lesiones simétricas en forma de "W" o alas de murciélago en el centro de la protuberancia, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y difusión. En la fase subaguda pueden presentar restricción de la difusión. Las lesiones extrapontinas pueden afectar a tálamos, ganglios basales y cerebelo (6). En general se asocia a mal pronóstico, pudiendo acabar en éxitus o en secuelas graves irreversibles: cuadriparesia o parálisis pseudobulbar, con disfagia que puede provocar broncoaspiración, piramidalismo por lesión del tracto corticoespinal que lleve a un síndrome de *locked-in*. No hay tratamiento posible (50).

En la encefalopatía metabólica, la clínica en general consiste en depresión del sensorio desde letargia a coma sin signos localizadores francos. En general están preservados los reflejos pupilares y de seguimiento visual, a diferencia de lo que sucede en comas de origen estructural (15). Además, en general la neuroimagen será normal, y en el EEG se observará enlentecimiento difuso inespecífico, con o sin paroxismos.

A su vez, se ha descrito que los pacientes que presentan alteraciones electrolíticas (hiperpotasemia, hipopotasemia, hipernatremia, hiponatremia o hipocalcemia), así como hiperbilirrubinemia, se asocian a mayor riesgo de CN (75).

4.6.6.5. AFECTACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El sistema nervioso periférico puede verse afectado por múltiples de las causas anteriormente mencionadas, desde toxicidad farmacológica hasta EICR crónica, infecciones o trastornos metabólicos. Sin embargo, debido a la especificidad de sus síntomas, la mayoría de series los incluyen como una categoría aparte dentro de las complicaciones neurológicas. A efectos prácticos, los trastornos del sistema nervioso periférico los dividiremos en agudos y crónicos. Los trastornos agudos suceden durante las primeras fases del TPH, e incluyen la toxicidad farmacológica y los trastornos metabólicos. Los trastornos crónicos son los que típicamente se asocian a la EICR crónica.

4.6.6.5.1. COMPLICACIONES AGUDAS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Los fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) se han asociado a una forma clínica llamada **síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina** o CIPS (*calcineurin inhibitors-induced pain syndrome*), que se caracteriza por dolor intenso, de predominio en extremidades inferiores, al parecer por cambios vasculares inducidos por estos fármacos. Los inhibidores de la calcineurina alteran la perfusión del hueso y su permeabilidad, provocando vasoconstricción intraósea y edema en la médula ósea. Algunas series observan relación entre la aparición de CIPS y la reactivación del VHH6 e hipotetizan que el VHH6 puede agravar el CIPS, y que este podría ser el debut de una encefalitis o mielitis por VHH6 (por reactivación del VHH6 en el asta posterior de la médula), aunque esto no ha sido confirmado. También se han visto neuropatías tóxicas por otros fármacos, como quimioterapéuticos usados en el acondicionamiento del TPH. Estas neuropatías suelen ser polineuropatías sensitivo-motoras axonales con síntomas que se inician en manos y pies. Suelen mejorar al suspender el fármaco que las provoca (48).

La **polineuropatía** puede observarse en el contexto del paciente crítico, en pacientes con ventilación mecánica prolongada e inmovilización. Sin embargo, se han descrito también casos de síndrome de Guillain-Barré, caracterizado por parálisis ascendente y fallo respiratorio, a menudo en asociación con infecciones previas (Campylobacter, CMV). A diferencia del síndrome de Guillain-Barré no relacionado con TPH, no responden a gammaglobulinas ni a recambio plasmático (50). Existen formas de síndrome de Guillain-Barré relacionado con la EICR crónica, del que se presupone diferente fisiopatología, y que se explica en el apartado siguiente.

En caso de trombocitopenia grave persistente se podrían ver también neuropatías por hemorragias intraneurales o hematomas subdurales medulares tras punción lumbar (18).

La **miopatía** esteroidea se observa tras tratamiento crónico o a altas dosis con corticoides. Es de lenta aparición, pero a diferencia de la polimiositis cursa con normalidad de las CK y del patrón EMG. Suele suceder con dosis equivalentes de prednisona de más de 30 mg/d y es muy raro con dosis de 10 mg/d, siendo betametasona y dexametasona los corticoides con mayor riesgo de producirla. Para su tratamiento se precisa retirar los corticoides y cambiar por otro inmunosupresor (48).

Los **calambres musculares** son contracciones transitorias dolorosas de un músculo o un grupo muscular, y se asocian al tratamiento con fármacos inmunosupresores y también a la hipomagnesemia secundaria al tratamiento con ciclosporina. No hay pautas terapéuticas claras, pero parece que los ejercicios de estiramiento, varias veces al día, pueden prevenirlas. A veces suelen responder a la suplementación de magnesio y, para las formas que no responden, se pueden usar fármacos que reduzcan la hiperexcitabilidad del nervio (carbamecina, oxcarbacepina, diltiazem, levetiracetam o gabapentina) así como relajantes musculares (tetrazepam, ciclobenzaprina o baclofeno) (48).

4.6.6.5.2. COMPLICACIONES CRÓNICAS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

En las complicaciones crónicas sobre el sistema nervioso periférico encontramos las formas de EICR crónica: la polimiositis, la polineuropatía (*Guillain-Barré-like*) y la miastenia gravis (19,48).

La **polimiositis** es una complicación típica de la EICR crónica, pero muy poco frecuente (2-3% de aloTPH). Los síntomas se asemejan mucho a los de la polimiositis idiopática, suelen aparecer entre 3 y 69 meses tras el TPH, tanto con como sin otros síntomas sugestivos de EICR crónica. Los pacientes presentan debilidad proximal simétrica de moderada a grave, afectando a cinturas y músculos flexores del cuello. El dolor muscular es frecuente, así como las artralgias. Menos frecuentemente puede aparecer disfagia por afectación de la musculatura estriada de la parte alta del esófago, y también afectación de la musculatura respiratoria. A veces puede aparecer afectación cardíaca en forma de miocarditis, sobretodo en contexto de infusión de linfocitos de donante o al suspender el tratamiento inmunosupresor. Menos frecuentemente, el cuadro simula una dermatomiositis, con aparición de eritema heliotropo y eritema de los nudillos de las manos. La determinación de CK es muy sensible para el diagnóstico de la miositis y puede además ayudar a diferenciarla por ejemplo de la afectación muscular por corticoides, que también es proximal. Otros parámetros como LDH, transaminasas o aldolasa también se elevan en la miositis, pero las CK son las más fiables y se correlacionan mejor con el curso clínico. No se han descrito autoanticuerpos específicos para la miositis. Para el diagnóstico puede ser útil la electromiografía (mostrará patrón miopático) y a veces será necesaria la biopsia muscular. Una RM muscular puede ayudar a decidir cuál es el mejor músculo para biopsiar, pero también puede confirmar el diagnóstico y monitorizar la respuesta al tratamiento en los niños (187). En el estudio histológico del músculo se observa necrosis de las fibras musculares, regeneración de fibras e inflamación mediada por células mononucleares, que son linfocitos del donante. Ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz por lo que éste se basa en los mismos principios que para tratar la EICR crónica de otras localizaciones. Se suele iniciar con corticoides pero el beneficio puede tardar hasta 4-6 semanas en observarse (15). Se pueden usar otros

inmunosupresores para controlar la enfermedad, pero también para permitir el descenso de dosis de los corticoides. Otros fármacos para usar en combinación serían ciclosporina, metotrexate, ciclofosfamida, gammaglobulina endovenosa o rituximab. En niños se recomienda el tratamiento agresivo precoz, con metilprednisolona a altas dosis seguido de descenso posterior y sustitución por otros fármacos en cuanto sea posible para evitar sus efectos secundarios en el crecimiento (188).

Las **neuropatías inmunomediadas** se encuentran en un 1-2% de los pacientes sometidos a aloTPH. Provocan un cuadro similar al síndrome de Guillain-Barré sobre todo en los primeros 3 meses tras el TPH, pero también puede aparecer más tarde. Se le considera un “síntoma asociado” a la EICR ya que puede aparecer conjuntamente con EICR aguda o crónica pero también sin ella. La neuropatía idiopática conforma un espectro amplio que va desde la polineuropatía desmielinizante inflamatoria clásica aguda a las variantes axonales con o sin afectación sensitiva, además de otras variantes como el síndrome de Miller-Fisher. En el contexto de EICR crónica se han descrito todas estas variantes (189,190). El síndrome de Guillain-Barré se caracteriza clínicamente por una debilidad motora ascendente, simétrica, rápidamente progresiva, con hipo o arreflexia. Puede llegar a afectar a pares craneales y también provocar insuficiencia respiratoria. Son frecuentes los síntomas de afectación del sistema nervioso autónomo (retención urinaria, íleo paralítico, HTA, arritmias cardíacas e hipotensión postural). Se diagnostica por la clínica, por la disociación albumino-citológica del LCR y por hallazgos de la EMG. La RM lumbosacra no es específica ni necesaria generalmente, pero puede mostrar signos inflamatorios con captación de contraste en las raíces nerviosas, y ayuda a diferenciarlo de otras entidades como una compresión medular. En la mayoría de las neuropatías inmunomediadas tras el TPH se encuentra un desencadenante infeccioso (virus coxsackie, CMV, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *C. jejuni*, VEB, VHC y varicela), por lo que la reacción inflamatoria se presupone desencadenada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos neurales (antigangliósidos GM1 en el caso del *C. jejuni* y GM2 en el CMV, por ejemplo), que mimetizan a los antígenos de estos microorganismos. Para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré idiopático es de primera elección

el recambio plasmático terapéutico, además de la gammaglobulina endovenosa (191). Si fallan estos tratamientos también se ha usado rituximab, y además corticoides para manejar los síntomas generales de la EICR. En algunos pacientes la evolución del cuadro parece ir en paralelo al de la EICR, y sólo cuando se controla la EICR mejora también la polineuropatía.

Aparte de las neuropatías agudas como el síndrome de Guillain-Barré, también pueden aparecer neuropatías subagudas o crónicas en el contexto del TPH, como las CIDP (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*), polineuropatías desmielinizantes de origen inflamatorio con curso progresivo o en brotes. La debilidad generalmente afecta tanto a musculatura proximal como distal, puede asociar síntomas sensitivos, alteración de equilibrio por afectación propioceptiva, e hipo o arreflexia. Es poco frecuente, a diferencia de la neuropatía aguda, que asocie sintomatología autonómica o insuficiencia respiratoria. Para su diagnóstico se suelen usar la electromiografía, el análisis del LCR y en algunos casos puede ser necesaria también la biopsia de nervio sural, para excluir otras etiologías. No suele haber antecedente infeccioso, a diferencia de las neuropatías agudas, ni tampoco autoanticuerpos; pero sí puede ser paraneoplásico, por ejemplo, en la enfermedad de Hodgkin. El examen histológico del nervio muestra infiltrado por linfocitos T, por lo que se consideran síntoma “asociado” a la EICR crónica. El tratamiento no es diferente que en otras CIDP crónicas: recambio plasmático terapéutico, gammaglobulinas y corticoides orales, pero también ciclosporina, micofenolato mofetilo, metotrexate o pulsos de ciclofosfamida en aquellos pacientes que no responden a fármacos de primera línea (15,48).

Por último, la **miastenia gravis** (MG) es un trastorno autoinmune mediado por autoanticuerpos que actúan en la unión neuromuscular. Es muy poco frecuente como asociado a EICR crónica (<1% de pacientes), y generalmente se observa asociado a otros síntomas de EICR en otros órganos. Además, se ha observado en algunos pacientes al suspender o disminuir el tratamiento inmunosupresor. También se observa en presencia de otros procesos autoinmunes como polimiositis o glomerulonefritis. Al parecer los pacientes con mayor predisposición a sufrirla son los que tienen anemia aplásica previa al TPH. Clínicamente se manifiesta como fatigabilidad, con ptosis, diplopía, disartria, disfagia, disnea, y debilidad facial o de

extremidades. Se ha demostrado que los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar MG tras el TPH son los que poseen HLAs específicos: HLA-Cw1, HLA-Cwz y HLA-DR2, que son diferentes de los que presentan los pacientes con MG idiopática. Tampoco se ha visto que la MG postrasplante se asocie a la aparición de un timoma. Aunque la etiología es probablemente diferente, los mecanismos pueden ser similares, provocando una depleción incompleta de linfocitos T autorreactivos y una formación insuficiente de linfocitos T reguladores. En muchos pacientes con EICR crónica y MG se han encontrado niveles elevados de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina; sin embargo, estos autoanticuerpos también se han visto elevados en una gran proporción de pacientes sometidos a TPH (hasta el 40%) sin que desarrollen MG. El diagnóstico de la MG se basa en test neurofisiológicos con estimulación repetitiva a frecuencias bajas que provoca un decremento progresivo de la amplitud del potencial de acción motor. El tratamiento agudo consiste en anticolinesterásicos orales como la piridostigmina, a la que se puede asociar corticoterapia en caso de respuesta insuficiente. Para el tratamiento de mantenimiento se usan otros agentes inmunosupresores para poder retirar la corticoterapia, como ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, tacrolimus o rituximab. Aunque es una complicación poco frecuente, puede ser grave con descompensaciones provocadas por infecciones o con el uso de determinados fármacos (aminoglucósidos, quinolonas, betabloqueantes). Para estas descompensaciones se han usado gammaglobulinas o recambio plasmático terapéutico (15,48,50).

4.6.6.6. CARCINOGENESIS POST-TPH

El riesgo global de tumor cerebral es mayor tras un TPH que en la población general (192,193). Sobre todo en niños que han recibido altas dosis de TBI, a nivel de SNC pueden aparecer glioblastomas, astrocitomas, linfomas y meningiomas (10). En un estudio realizado en nuestro centro, que incluía auto y aloTPH realizados entre 1984 y 2013, se detectó la aparición de un glioma 7 años después del TPH y un trastorno linfoproliferativo asociado a infección por VEB, además de otras 17 neoplasias, siendo la incidencia acumulada del 36% a 30 años (192). Parece que

el uso de TBI es uno de los factores de riesgo más frecuentemente asociados al desarrollo de segundas neoplasias (192,194). El linfoma se diferencia de otros procesos similares en que las lesiones son multifocales en sustancia blanca y captan contraste en anillo. El tratamiento consiste en reducir la inmunosupresión e irradiación local (50).

Respecto a las recurrencias de enfermedades de base, las neoplasias sanguíneas con afectación primaria del SNC y la afectación craneofacial o vertebral al diagnóstico aumentan el riesgo, tanto de recaída a nivel de SNC tras el TPH, como de más complicaciones neurológicas durante el TPH. La terapia intratecal profiláctica es obligatoria en todos los pacientes con alto riesgo de recaída en SNC, sobretodo en LLA, LMA con afectación del SNC, plasmocitomas en SNC, linfomas no Hodgkin con afectación en SNC, senos paranasales, ojo, médula o testes al diagnóstico (15).

En caso de diseminación de neoplasia sanguínea, en neuroimagen se observan linfadenopatías difusas cervicales, masa de tejido blando orbitario y afectación de senos paranasales. En el tejido cerebral, si aparece, se observa masa solitaria periventricular-subcortical. Puede asociar hemorragia intratumoral y necrosis (más frecuentemente que en el linfoma cerebral primario, que es el diagnóstico diferencial) (6).

4.6.6.7. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR

La afectación cerebral de la EICR es ampliamente discutida, pero si se presenta suele verse en la fase crónica (EICR crónica), pudiendo aparecer desde meses hasta años tras el TPH. Debe diferenciarse de otras complicaciones neurológicas más frecuentes, sobre todo de las infecciones (195). Esto ya de por sí es complicado debido a que la propia EICR puede ser factor de riesgo de otras complicaciones neurológicas, agravadas en parte por el uso de corticoides, ciclosporina o tacrolimus, que provocan mayor riesgo de encefalitis y toxicidad por estos fármacos (44), por lo que en un mismo paciente podrían concurrir varias complicaciones a la vez. A nivel histológico, en la fase aguda de la EICR en el SNC

encontraremos afectación por endotelitis (como el PRES) mientras que en la EICR crónica encontraremos desmielinización (196). Típicamente, los síntomas aparecerán durante o tras el descenso de inmunosupresión (197). Pueden manifestarse como episodios similares a ictus, cuadros de encefalopatía, mielopatía, neuritis óptica u otros trastornos que provoquen déficits focales.

En el 2010 se describieron las manifestaciones cerebrales de la EICR crónica en el *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GvHS* (48). Según este consenso, las formas clínicas descritas a nivel de sistema nervioso central son: enfermedad cerebrovascular (similar a vasculitis o ictus), enfermedad desmielinizante del SNC (similar a esclerosis múltiple) y encefalitis inmunomediada. También hay complicaciones en sistema nervioso periférico relacionadas con la EICR crónica: polimiositis, neuropatías inmunomediadas como el síndrome de Guillain-Barré y miastenia gravis (9). La afectación de sistema nervioso periférico se discute en el apartado correspondiente (4.6.6.5).

- La **enfermedad cerebrovascular** se caracteriza por vasculitis de vaso pequeño y mediano, que afecta a las arterias meníngeas e intracerebrales, y se caracteriza por infiltrados inflamatorios perivasculares, alrededor de vasos pequeños y medianos de meninges y parénquima, de monocitos y células CD3⁺/CD8⁺, que se ha demostrado que son del donante. Las **vasculitis de vaso mediano** se manifiestan como un ictus, con déficits focales como hemiparesia, afasia u otros signos focales. En cambio, la **enfermedad de vaso pequeño** se asemeja a una vasculitis y asocia a síntomas inespecíficos (cefalea, déficit cognitivo y crisis entre otros), de curso típicamente progresivo (198). En los niños, además, incluye fiebre, malestar general o cuadro pseudogripal. Para el diagnóstico se requiere de neuroimagen, urgente mediante TC y posteriormente con RM multimodal. La RM suele mostrar lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR en la sustancia blanca y lesiones isquémicas de diferente estadio evolutivo, y ocasionalmente pequeñas hemorragias. La angiografía suele ser normal. Otras pruebas de utilidad son el EEG y el análisis de LCR, pero a veces es necesaria la biopsia cerebral para confirmarlo. El tratamiento en casos confirmados consiste en corticoides, en combinación con ciclofosfamida

hasta la remisión, usualmente durante 3-6 meses. También se han descrito otros inmunosupresores, como rituximab, micofenolato mofetilo, metotrexate o azatioprina. El diagnóstico diferencial incluye procesos que cursan con inflamación sistémica, infecciosos, postinfecciosos, paraneoplásicos e inducidos por fármacos.

- Los **procesos desmielinizantes** se han descrito en el nervio óptico, la sustancia blanca cerebral y la médula (199,200). Se han descrito como provocados por anticuerpos específicos anti-mielina o por linfocitos T del donante; pero también por mecanismos no inmunes, como fármacos, infecciones y alteraciones bioquímicas. Típicamente la desmielinización de la EICR crónica sigue un curso en brotes similar a la esclerosis múltiple (201). El diagnóstico se basa en la demostración de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca en la RM con captación de gadolinio en la fase aguda asociado a signos inflamatorios en el LCR (uno o más de los siguientes): pleocitosis leve, hiperproteinorraquia leve, elevación de IgG y bandas oligoclonales. Los potenciales evocados (visuales, auditivos, somatosensoriales) pueden ayudar a confirmar el enlentecimiento de la conducción nerviosa central. Los síntomas suelen mejorar rápidamente con corticoterapia por lo que la biopsia cerebral no suele ser necesaria. El diagnóstico se debe realizar únicamente ante la presencia de otros signos de EICR en otras localizaciones. Si sólo se presentan mielitis y neuritis óptica, se debería realizar determinación de anticuerpos anti-acuaporina 4 para descartar neuromielitis óptica. En los niños, el diagnóstico de EICR cerebral ante la presencia de desmielinización debería ser aún más cauto porque ésta puede aparecer por otros motivos: el SNC del niño es más vulnerable a la terapia mieloablativa y las infecciones o reactivaciones virales parecen ser más frecuentes en niños que en adultos; además, en niños trasplantados por procesos neurometabólicos, cuesta diferenciar progresión de la enfermedad de la aparición de nuevas complicaciones. El tratamiento consiste en pulsos de megabulus de corticoides o si este falla se puede usar recambio plasmático o rituximab (48).
- Las **encefalitis inmunomediadas** se caracterizan por infiltración patológica de células inmunes o factores humorales, sobretudo autoanticuerpos,

causando degeneración difusa de la sustancia blanca. Clínicamente cursan con encefalopatía, con o sin déficits neuropsicológicos, neurológicos o crisis. La RM muestra alteraciones en la sustancia blanca difusas o focales y el LCR muestra signos de inflamación (pleocitosis con hiperproteíorraquia) (10). El tratamiento consiste en megadosis de corticoides. Lo más importante en estos casos es descartar infecciones oportunistas que provoquen cuadros clínicos similares. Cuando la clínica y la neuroimagen son altamente sugestivas de infección, pero las serologías y PCR son negativas, se debería plantear realización de biopsia cerebral para confirmar esta patología (48).

Debido a la dificultad en su diagnóstico, por la inespecificidad de los síntomas, de la mayoría de alteraciones en las pruebas complementarias y la necesidad de biopsia cerebral para confirmar la mayoría de casos, se han establecido unos criterios para el diagnóstico de EICR cerebral (48).

Según los criterios de consenso para la EICR del National Institutes of Health del 2005, sólo la miositis y la polimiositis se reconocían como manifestaciones neurológicas de la EICR crónica, y otros procesos, como las neuropatías o la miastenia gravis, sólo se consideraba que formaban parte de EICR cuando se acompañaban de otras manifestaciones clásicas como las cutáneas, gastrointestinales, pulmonares o articulares. Sin embargo, en el *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GvHS* celebrado en el 2009 y publicado en el 2010 (48), se revisaron casos de encefalopatía, crisis, accidentes vasculares, mielopatía y neuritis óptica, y se propusieron unos criterios revisados:

Criterios mayores:

- Los síntomas neurológicos ocurren a la vez que otros signos de EICR crónica en otras localizaciones.
- Afectación neurológica de la que no se encuentra otra causa más frecuente.

Criterios menores:

- Alteración compatible en la RM cerebral.

- Alteraciones en LCR sugestivas de inflamación (pleocitosis, hiperproteinorraquia, elevación de IgG y bandas oligoclonales).
- Hallazgos compatibles en la biopsia cerebral.
- Respuesta a tratamiento inmunosupresor.

Para el diagnóstico definitivo se requieren los 6 criterios, pero para un diagnóstico probable, sólo los 2 criterios mayores y otros 2 de los menores (48,76).

La mayoría de casos se diagnostican en el primer año postrasplante. La EICR crónica afecta sobre todo a piel y boca, pero en realidad casi cualquier órgano puede verse afectado, en menor frecuencia. El diagnóstico correcto es imprescindible para un tratamiento correcto, que se basa en aumentar la inmunosupresión, o bien reiniciarla si ésta había sido suspendida. Como tratamientos de primera línea se dispone de corticoides, con o sin inhibidores de la calcineurina. Al aumentar la inmunosupresión, de todas formas, aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, así como de miopatía o de encefalopatía inducidas por corticoides, que pueden complicar la sintomatología inicial del paciente (9).

Sin embargo, hay varios casos descritos de probable EICR cerebral confirmada por biopsia cerebral que no cumplen los criterios anteriormente mencionados (no coinciden con EICR crónica en otras localizaciones o no tiene neuroimagen o citoquímica de LCR compatible, por ejemplo). Aun así, los síntomas son muy sugestivos de alguna de las formas clínicas descritas y la histología confirma un proceso inmunomediado sugestivo de EICR (76,202).

Dadas las dificultades para diagnosticar esta entidad, asociado al hecho de que en estos pacientes a menudo coexisten otros factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas, se han realizado algunos estudios usando modelos murinos para confirmar la presencia o no de EICR en el cerebro tras un aloTPH, que concluyen que el SNC es una diana potencial de los linfocitos T alorreactivos (203).

Desgraciadamente, a pesar de que en la mayoría de casos los síntomas aparecen al disminuir o retirar inmunosupresión, el reiniciarla de nuevo, con tratamientos

como bolos de corticoides, inmunoglobulinas, rituximab, ciclofosfamida, interferón beta-1a, ... ha mostrado escasa efectividad. En cambio, el recambio plasmático terapéutico obtuvo algún beneficio en alguno de los pacientes publicado (76), y también se ha descrito de forma aislada buena evolución tras infusión intratecal de metilprednisolona en un caso (204).

Cuando la clínica neurológica no coexiste con EICR crónica en otras localizaciones, a pesar de que sea altamente sugestiva de que se trate de afectación secundaria a EICR, no puede diagnosticarse de EICR cerebral; a este cuadro clínico se le llama enfermedad desmielinizante inmunomediada central y periférica (CIPD) y para su diagnóstico, debe NO cumplir el criterio mayor 1, SÍ debe cumplir el criterio mayor 2 y los criterios 3-6 pueden sugerir dicho diagnóstico (76). Este trastorno se explica más detalladamente en el apartado de trastornos inmunomediados (4.6.6.9).

4.6.6.8. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

La microangiopatía trombótica (MAT) es un trastorno debido a la disfunción endotelial vascular y se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica Coombs negativa con esquistocitos y fallo renal agudo, a lo que se puede asociar afectación de otros órganos, dentro de los cuales está el sistema nervioso. Además, puede asociar encefalopatía si cursa con fallo renal grave (encefalopatía urémica). Los factores de riesgo asociados a MAT son la EICR aguda, la TBI, la neoplasia de base en estado avanzado y el trasplante a partir de donante no emparentado. La mayoría de casos se describen en los primeros 100 días aunque podría verse hasta pasado el año (10).

Su incidencia estimada en el contexto de aloTPH es del 10-35% (65,66), y es fisiopatológicamente diferente del síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). La disfunción endotelial generalizada, la activación plaquetar intravascular y la formación de trombos dentro de la microcirculación son sus hallazgos patológicos típicos (205).

Los signos y síntomas dependen de los órganos afectados, que pueden ser riñón, tracto gastrointestinal, hígado, pulmón y SNC (206). A diferencia de la PTT, los niveles de ADAMTS-13 son normales o poco reducidos. La activación del sistema del complemento, con elevación de la concentración sérica de C5b9, juega un papel importante en la inducción del daño endotelial. Se han descrito también alteraciones genéticas relacionadas con las proteínas implicadas en la vía alternativa de la coagulación. Los déficits neurológicos pueden estar presentes en al menos el 30% de los pacientes (207), e incluyen cuadros encefalopáticos con o sin afectación visual, y en caso de presentar clínica neurológica, el pronóstico es aún más pobre. La neuroimagen puede mostrar alteraciones similares a las observadas en el PRES.

El tratamiento consiste en suspender los fármacos que lo pueden causar (como los inhibidores de la calcineurina o el sirolimus) (15), además de asociar fármacos como rituximab, defibrotide o eculizumab. Eculizumab es un bloqueador terminal del complemento, que ha demostrado resultados positivos en algunas series: En una serie de 30 pacientes con MAT asociada a trasplante de alto riesgo, se observó una supervivencia del 62% en los pacientes tratados con eculizumab en comparación con sólo el 9% de los tratados con medidas sintomáticas (208). También el defibrotide, un fármaco protector endotelial aprobado para el tratamiento del síndrome de obstrucción sinusoidal, parece ser capaz de reducir la actividad procoagulante e incrementar las propiedades fibrinolíticas de las células endoteliales, con lo que emerge como posible fármaco para el tratamiento de la MAT asociada a TPH, y algunos estudios refieren una respuesta terapéutica del 55% de los pacientes (209). También rituximab ha demostrado cierta eficacia en este síndrome. En cualquier caso, la mortalidad de los pacientes receptores de TPH es más elevada si asocian esta complicación (207).

4.6.6.9. TRASTORNOS INMUNOMEDIADOS

Tras un TPH son relativamente frecuentes los fenómenos autoinmunes: citopenias autoinmunes, disfunción tiroidea, miastenia gravis, ... El mecanismo para desarrollar esta autoinmunidad no se conoce claramente, pero se postula que es una desregulación del sistema inmune en el período post-TPH. Al parecer hay factores genéticos y ambientales, como las infecciones, que podrían predisponer a presentar estos fenómenos, así como la fuente de TPH. (15).

Todavía existe cierta controversia acerca de si estos trastornos inmunomediados (CPID) constituyen una verdadera enfermedad autoinmune o si se trata de una forma de reacción aloinmune dentro del espectro de la EICR (76).

Algunos autores diferencian entre CPID o EICR en función de si aparece conjuntamente con clínica de EICR en otras localizaciones o no. Pero además, hay una serie de datos que nos pueden ayudar a diferenciarlas: en la EICR hasta el momento no se ha descrito la presencia de neuritis óptica ni mielitis, y en el CPID, sí (con ausencia de anticuerpos antiacuaporina 4, que lo diferencia de la neuromielitis óptica); la EICR suele aparecer dentro del primer año tras el aloTPH, y en cambio en la mayoría de casos el CPID aparece 1,5 años después (76). El tratamiento también será diferente: la EICR crónica se debería tratar con la menor inmunosupresión necesaria hasta la aparición de la inmunotolerancia, mientras que el CPID no mejora con el tiempo y por tanto se debería ser más agresivo con el tratamiento inmunosupresor, considerando incluso el recambio plasmático terapéutico precoz (76,210).

Respecto al sistema nervioso periférico, los datos apuntan a que la afectación del nervio (en forma de polineuropatía sensitivo-motora) se correlacionaría con el CPID mientras que la afectación muscular (polimiositis o miositis) con la EICR (76).

La patogénesis de la CPID se presume que se debe al desarrollo de linfocitos T o B autorreactivos en el contexto del TPH, que interfiere con los mecanismos inmunológicos, que regulan la balanza entre tolerancia e inmunidad. Además se ha

descrito que los plasmablastos, que producen autoanticuerpos, pueden sobrevivir al TPH y provocar reacciones inmunológicas tras éste (76).

A nivel de sistema nervioso central, la enfermedad desmielinizante inmunomediada asemeja una encefalitis. Para su diagnóstico, primero deberíamos descartar procesos infecciosos, y en segundo lugar pensaríamos en encefalitis autoinmunes. Los autoanticuerpos frente antígenos neuronales se han identificado en niños y adultos, su presencia se asocia a síntomas neuropsiquiátricos, encefalopatía, movimientos anormales y crisis. Los más frecuentemente descritos en niños son los anti-receptor NMDA, pero también anti-proteínas del complejo VGKC como LGI1 y Caspr2. Inicialmente se describieron como paraneoplásicos, pero en niños pueden verse en otros contextos como en la encefalitis herpética, por ejemplo. El EEG a menudo muestra enlentecimiento difuso y puede demostrar foco epileptógeno, y la RM puede estar alterada hasta en el 75% de los casos, mostrando hiperintensidad T2 y FLAIR de predominio en hipocampo. El tratamiento es similar a otras encefalitis autoinmunes: corticoides, inmunoglobulinas, recambio plasmático terapéutico o una combinación de estos, seguido de descenso gradual de los corticoides. En 4-6 meses, la mejoría suele ser evidente en cuanto a la memoria, cognición y neuroimagen. Algunos pacientes no responden a la terapia de primera línea y precisan inmunosupresores como ciclofosfamida o micofenolato. El tratamiento precoz intensivo se ha visto que puede asociar mejor pronóstico incluida la prevención de la atrofia hipocampal por la necrosis neuronal (136).

En último lugar, dentro de los trastornos inmunomediados asociados al TPH, se encuentra el síndrome de la liberación de citoquinas (CRS). Se trata de una complicación potencialmente letal que se observa tras los aloTPH. Se trata de una respuesta inflamatoria sistémica con niveles elevados de L6, IL2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral, y puede desencadenar un fallo multiorgánico si no se trata precozmente. Dentro de este trastorno, la afectación de SNC incluye encefalopatía o afectación de pares craneales, ataxia, afasia, hemiparesia, y suele precisar protección de la vía aérea mediante intubación (15).

5. JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones neurológicas son un grupo de patologías muy graves en los pacientes sometidos a un aloTPH, no sólo por su elevada mortalidad sino también por las secuelas que pueden presentar los supervivientes. Además, su sintomatología es a menudo inespecífica y los pacientes habitualmente presentan varios factores de riesgo para sufrir una o más complicaciones. Por ello, es importante conocerlas, diagnosticarlas y tratarlas precozmente, con el objetivo de intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes. Un estudio descriptivo de las complicaciones que hemos observado en los niños que han recibido un aloTPH en nuestro hospital en los últimos 17 años nos puede ayudar a identificar las características más importantes de cada tipo de complicación neurológica, los resultados más habituales en las diferentes exploraciones complementarias de las que disponemos, así como la respuesta a los tratamientos que empleamos.

6. HIPÓTESIS

- Los pacientes pediátricos sometidos a aloTPH que sufren complicaciones neurológicas presentan mayor morbilidad y mortalidad que el resto de pacientes.
- Se pueden identificar determinados factores de riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas en estos pacientes.
- Conociendo los factores de riesgo propios de cada complicación neurológica, así como su historia natural, éstas se podrían detectar precozmente en los pacientes con mayor riesgo de presentarlas.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este estudio es el de realizar un estudio descriptivo de la población de pacientes pediátricos sometidos a aloTPH en nuestro centro para profundizar en sus características, aparición de complicaciones neurológicas y su evolución.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos, nos proponemos:

- Objetivo principal: Establecer un algoritmo diagnóstico para el manejo precoz de las complicaciones neurológicas secundarias al aloTPH en población pediátrica.

- Objetivos secundarios:
 - Realizar una descripción clínica y de exploraciones complementarias de las principales complicaciones neurológicas observadas en los pacientes pediátricos sometidos a aloTPH.
 - Detectar posibles factores de riesgo asociados a la aparición de dichas complicaciones.

8. PACIENTES Y MÉTODOS

8.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico sobre la población de pacientes sometidos a TPH alogénico desde enero de 2002 hasta diciembre de 2018 en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Se excluyen los pacientes que por su propia enfermedad de base ya presentaban afectación neurológica previa (en concreto, metabolopatías con afectación sobre sistema nervioso central), por no poder valorar correctamente si las secuelas que observábamos eran secundarias al TPH o a la propia enfermedad.

Instrumentos y medidas: Se ha realizado una recogida de parámetros clínicos y analíticos, mediante revisión de la historia clínica pre y postrasplante con el objetivo de realizar una base de datos que permitiera el procesamiento y posterior análisis estadístico de los datos.

Consideraciones éticas: todos los tutores legales de los pacientes habían firmado un consentimiento informado para ser sometidos al trasplante de progenitores hematopoyéticos y a los estudios subsidiarios.

8.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad entre 0 y 18 años.
- Haber sido sometido a un TPH alogénico.
- Al menos 12 meses de seguimiento tras el TPH.

8.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con síntomas neurológicos que se justifiquen por patologías previas al TPH.

- Si el TPH se ha realizado para tratar una enfermedad metabólica con afectación neurológica (salvo fase presintomática) o bien una enfermedad neurodegenerativa.

8.4. VARIABLES A ESTUDIO

Características del paciente:

Edad y sexo. Enfermedad de base y fecha de diagnóstico. Fecha y edad al TPH. Serologías previas al TPH (citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus herpes humano 6, *Toxoplasma*), radiación previa recibida.

Características del TPH:

- Tipo de TPH:
 - Familiar
 - Donante no emparentado
- Identidad HLA: idéntico o no idéntico/haplo idéntico
- Fuente de TPH:
 - Médula ósea (MO).
 - Sangre periférica (SP).
 - Sangre de cordón umbilical (SCU).
 - Combinación de fuentes (MO+SP, MO+SCU).
- Número de TPH: primero, segundo o sucesivos.
- Datos del donante: sexo, serologías (CMV, VEB, VHH6, *Toxoplasma*).
- Acondicionamiento: fármacos, radiación corporal total. Si ha recibido busulfán, profilaxis anticomunal recibida.
- Profilaxis de la EICR.

Evolución del TPH:

- EICR: presencia o no, aguda o crónica, grado, tratamiento recibido.
- Síndrome del implante.
- Reactivación de CMV, VEB, VHH6.
- Complicaciones neurológicas del TPH: fecha de inicio, tipo, gravedad, exploraciones complementarias realizadas y tratamiento recibido.

- Éxito y causa de éxito. Mortalidad relacionada con el TPH (TRM) y mortalidad en los primeros 100 días. Recaída enfermedad de base.
- Supervivientes: presencia de secuelas, tiempo de seguimiento.

8.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables de tipo categórico se facilitará el porcentaje y el número de casos. Para las variables cuantitativas, se facilitará el valor medio, con su desviación típica.

Respecto al análisis estadístico:

- En caso de variables categóricas, se usarán tablas de contingencia y el test inferencial empleado será la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) por poder usarse independientemente del número de celdas implicado en el análisis.
- Para las variables cuantitativas se empleará el test de “t”, sin asumir varianzas iguales.
- Para el cálculo de supervivencias de variables categóricas se usará el Test log-rank, para comparar medianas mediante curvas de Kaplan-Meier.
- Para el cálculo de supervivencias de variables cuantitativas se usará el modelo de riesgos proporcionales de Cox.
- Para el análisis multivariado se usará la regresión logística, interpretando los resultados mediante *odds ratio* (OR).

No se ha realizado ninguna corrección por comparaciones múltiples, puesto que la intención del estudio es exploratoria, con el objetivo de detectar posibles factores de riesgo que permitan un estudio exhaustivo posterior.

El nivel de significación empleado será el usual del 5% ($\alpha = 0.05$), aproximación bilateral.

Todo el análisis se ha realizado con el paquete estadístico IBM-SPSS (V26).

9. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

9.7.1. Descripción de los pacientes

En este período se han realizado un total de 178 alotrasplantes de progenitores hematopoyéticos en 155 pacientes (19 pacientes han recibido 2 TPH y 2 pacientes han recibido 3). El motivo de un segundo o tercer TPH fue: pérdida del implante (n=12), rechazo secundario del implante (n=6) y mala función del implante (n=5). Los 2 niños sometidos a un tercer TPH lo recibieron por pérdida del implante.

La edad media al diagnóstico de la enfermedad de base fue de 5,85 +/- 5.25 años (mínimo 1 mes, máximo 17,36 años) y la edad media al trasplante, de 8,22 ± 5,52 años (con una edad mínima de 4 meses y máxima de 19,31 años).

Se clasificó a los pacientes en los siguientes grupos etarios para facilitar el análisis de datos: <1 año (n= 18, 10,1%), 1-9 años (n= 96, 53,9%), > 10 años (n=64, 36%), como se observa en la figura 1.

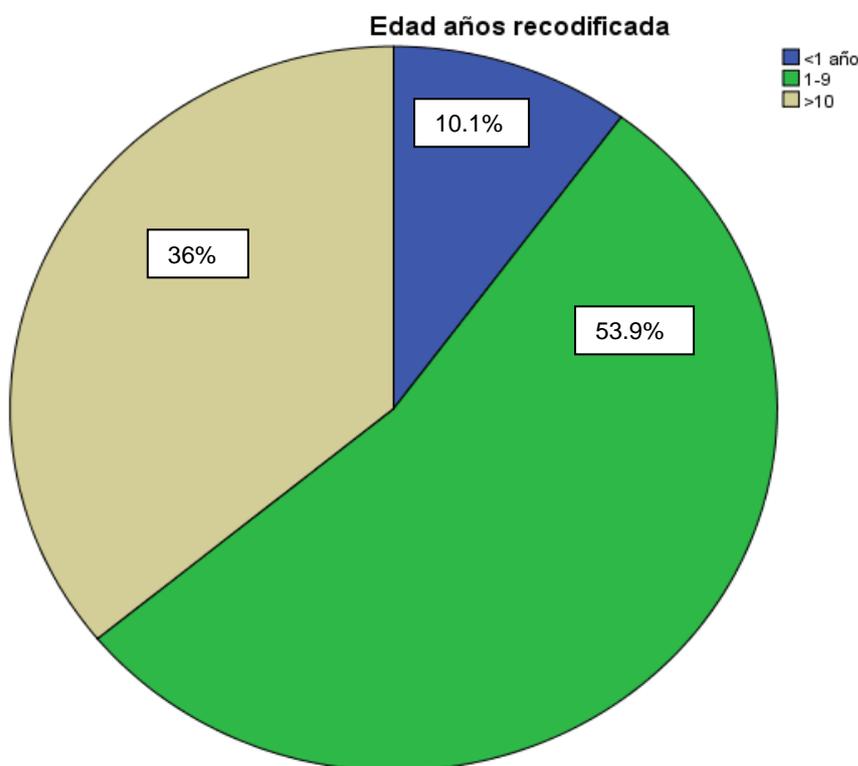


Figura 1. Edad de los pacientes.

Respecto al sexo, 89 eran varones (57,4%) y 66, mujeres (42,6%). Los donantes fueron varones en 101 casos (56,7%) y mujeres en 71 (39,9%), obteniéndose discordancia entre sexo de donante y receptor en 86 de los TPH (48,3%).

La enfermedad de base que justificó el TPH en los 155 niños de nuestro estudio fue neoplásica en 98 pacientes, que corresponde a un 63,2% (leucemias y linfomas, sobre todo) y no neoplásica en 57, que equivale al 36,8% (hemopatías, inmunodeficiencias o metabolopatías) (tabla 2).

Tabla 2. Enfermedad de base de los pacientes.

Tipo enfermedad		Tipo específico de enfermedad	Núm pacientes	Porcentaje
Enfermedades malignas	Neoplasias sanguíneas	L. linfoblástica aguda	45	29%
		L. mieloblástica aguda	33	21,3%
		L.Mieloide crónica	2	1,3%
		Linfoma Hodgkin	5	3,2%
		Linfoma no Hodgkin	1	0,6%
		L. mielomonocítica juvenil	3	1,9%
		Sd. Mielodisplásico	4	2,6%
	Tumores sólidos	5	3,2%	
Enfermedades no malignas	Enf. sanguíneas no neoplásicas	Inmunodeficiencia primaria	21	13,5%
		Linfohistiocitosis hemofagocítica	4	2,6%
		Aplasia medular adquirida	5	3,2%
		Aplasia medular congénita	3	1,9%
		Anemia congénita	2	1,3%
		Hemoglobinopatía	15	9,7%
	Metabolopatías y otros	Metabolopatía con afectación SNC presintomáticos ¹	6	3,2%
		Artritis reumatoide	1	0,6%

¹Las metabolopatías con posible afectación neurológica fueron las siguientes: adrenoleucodistrofia ligada al X (1 caso), fucosidosis (1 caso), mucopolisacaridosis (1 caso de tipo I o síndrome de Hurler y 2 casos de tipo VII o síndrome de Sly) y leucodistrofia metacromática (1 caso). Todos ellos fueron diagnosticados a raíz de un familiar afecto y en fase presintomática en el momento del TPH.

Se han recogido asimismo serologías de donante y receptor frente: CMV, VEB, VHH6 y *Toxoplasma* (tabla 3).

Tabla 3. Serologías IgG previas al TPH, tanto de donante como de receptor.

	Serología	IgG +	IgG -	No realizado
Receptor	CMV	129 (72,5%)	44 (24,7%)	5 (2,8%)
	VEB	30 (18%)	130 (73%)	18 (10,1%)
	VHH6	6 (3,4%)	137 (77%)	35 (19,7%)
	<i>Toxoplasma</i>	28 (15,7%)	126 (70,8%)	24 (13,5%)
Donante	CMV	100 (56,2%)	52 (29,2%)	26 (14,6%)
	VEB	32 (18%)	37 (20,8%)	109 (61,2%)
	VHH6	5 (2,8%)	29 (16,3%)	144 (80,9%)
	<i>Toxoplasma</i>	20 (11,2%)	45 (25,3%)	113 (63,5%)

En negrita, los resultados más frecuentes para cada serología.

9.7.2. Descripción del TPH

Todos los TPH incluidos en el estudio son alogénicos. De los 178 TPH, 67 fueron procedentes de donantes familiares (37,6%) y 111 de donantes no emparentados (62,3%). De los familiares, 45 fueron a partir de donante familiar HLA-idéntico y 22 de donante familiar haploidéntico, mientras que, de los no familiares, 45 provenían de donantes HLA-idénticos y 66 de donantes con al menos 1 antígeno diferente en el HLA. Los tipos de TPH realizados se describen en la figura 2.

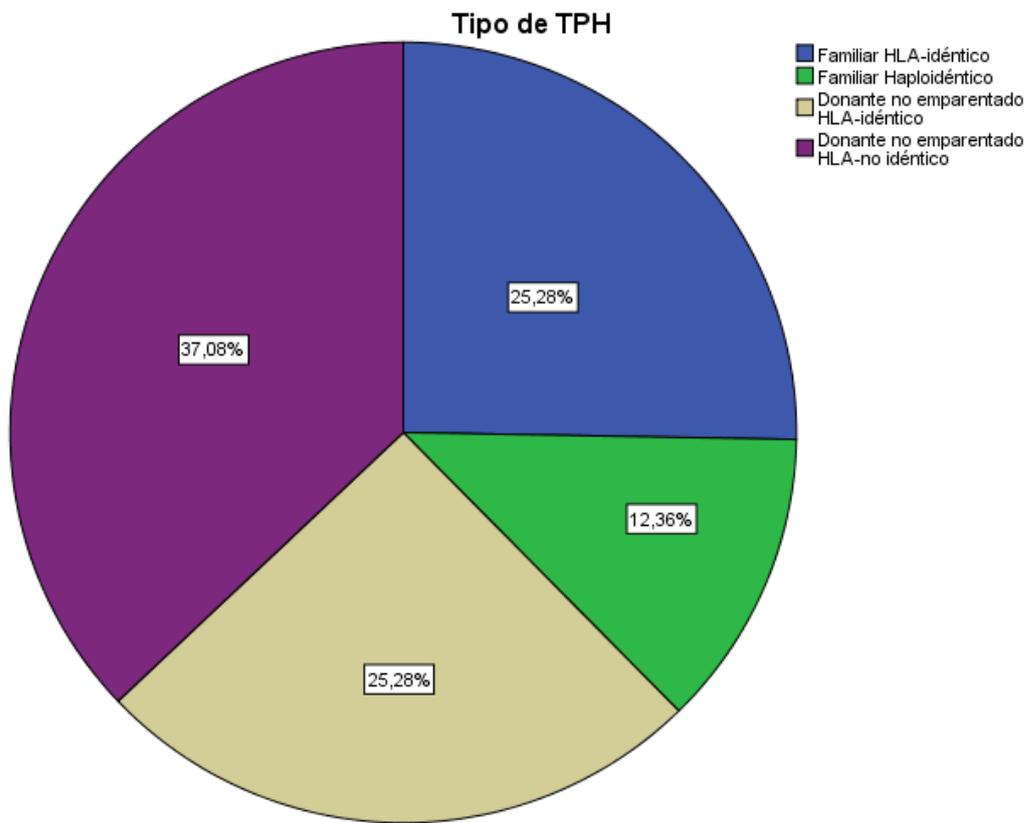


Figura 2. Tipos de TPH.

La fuente de progenitores hematopoyéticos fue: médula ósea (n= 87), seguido de cordón umbilical (n= 42), sangre periférica (n= 41) y por último combinaciones de médula ósea con sangre de cordón umbilical (n= 5) y cordón umbilical con sangre periférica (n= 3) (tabla 4).

Tabla 4. Fuente de progenitores hematopoyéticos.

	Frecuencia	Porcentaje
Médula ósea	87	48,9
Sangre Cordón umbilical	42	23,6
Sangre periférica	41	23,0
MO + SCU	5	2,8
SCU + SP	3	1,7
Total	178	100,0

9.7.2.1. Fármacos recibidos

Estos pacientes han recibido un tratamiento de acondicionamiento previo al TPH: se han realizado 118 tratamientos mieloablativos (66,3%) y 55 de intensidad reducida (30,9%). En 5 ocasiones los pacientes no han recibido acondicionamiento previo, en 4 por tratarse de un segundo TPH y en 1 por ser tercer trasplante, todos ellos con implante pobre con estudio de quimera 100% del donante.

Recibieron busulfán 69 pacientes (38,8%). En todos los pacientes se realizaron niveles plasmáticos de busulfán para ajustar la dosis a la intensidad requerida y se administró profilaxis anticomicial con fenitoína. Por protocolo sólo se realizaron niveles plasmáticos de fenitoína en caso de que el paciente presentara convulsiones, para ver si se precisaba ajuste de este fármaco.

En 40 TPH se ha usado la radiación corporal total como parte del régimen de acondicionamiento (22,5%), de los cuales 29 lo han recibido a dosis altas para conseguir mieloablación (12 Gy) y 11 a dosis bajas para inmunosupresión (4 Gy). Si lo sumamos a los 8 pacientes que recibieron radioterapia previa, en total en 48 ocasiones han recibido irradiación craneal (27%).

Como depleción linfocítica, se ha usado alemtuzumab en 18 pacientes (10,1%), gammaglobulina antitimocítica en 77 (43,3%), y depleción ex vivo (extracción de células CD45RA+) en 8 casos (4,5%).

Respecto a la profilaxis frente a la EICR, el fármaco más frecuentemente usado ha sido la ciclosporina, en 153 casos (86%), seguido de micofenolato en 55 (30,9%), metotrexate también en 55 (30,9%), corticoides en 38 (21,3%) y tacrolimus en 1 (6,7%).

Por último, en 143 casos (80,3%) los niños recibieron metronidazol como profilaxis antibiótica y en 64 (36%) siguieron tratamiento con meropenem en algún momento del TPH por infecciones bacterianas graves.

9.7.3. Complicaciones no neurológicas

9.7.3.1. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR

En 113 TPH se han observado síntomas compatibles con EICR aguda (63,5%), clasificada como leve (grados I-II) en 76 (42,7%) y grave (grados III-IV) en 37

(20,8%). Por este motivo, a la profilaxis frente EICR recibida, se asociaron: corticoides en 120 casos (67,4%), micofenolato en 14 pacientes (7,9%), tacrolimus en 7 (3,9%) y etanercept en 2 (1,1%).

Además, se observó afectación compatible con EICR crónica en 27 TPH (15,2%), que fue localizada en piel en 13 casos (7,8% de los pacientes) y extensa (afectación de piel y al menos un órgano) en 14 (8,4%). Cabe destacar un paciente que ha presentado afectación ocular por la EICR con clínica de hipertensión endocraneal benigna, que se ha atribuido a la misma enfermedad, tras haberse descartado otras causas de hipertensión. Ha precisado tratamiento inmunosupresor y acetazolamida para su control.

Para el tratamiento de la EICR crónica, se han usado corticoides en monoterapia en 10 casos (5,6%), combinaciones de corticoides y ciclosporina con o sin fotoféresis extracorpórea en 11 (6,2%), micofenolato mofetilo con fotoféresis extracorpórea en 3 (1,7%), mientras que los últimos 3 pacientes han permanecido sin tratamiento por tratarse de EICR localizada en piel, leve y estable (1,7%).

9.7.3.2. SÍNDROME DEL IMPLANTE

Se ha observado clínica compatible con síndrome del implante en 36 pacientes (20,2%), consistente en retención hídrica, distrés respiratorio agudo y fiebre o febrícula coincidiendo con los primeros signos de recuperación hematológica (presencia de reticulocitos jóvenes o leucocitos).

9.7.3.3. REACTIVACIÓN DE INFECCIONES LATENTES PREVIAS

El protocolo de seguimiento habitual de estos pacientes mediante PCR de CMV y VEB ha detectado reactivación del CMV en 65 casos (36,5%) y de VEB en 24 (13,5%). Además, por clínica compatible con infección por VHH6 se ha solicitado PCR en sangre para dicho virus, que ha demostrado reactivación en 7 pacientes (3,9%). Cabe destacar que la PCR frente este último virus no se realiza de forma rutinaria en todos los casos, sólo ante clínica sugestiva.

10. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Se han encontrado 66 eventos compatibles con complicaciones neurológicas en 57 trasplantes, que corresponden a 50 pacientes (32.2% del total de pacientes). En 48 TPH se ha registrado una única complicación neurológica y en 9 se han registrado 2. Cuatro pacientes sufrieron una complicación sobre SNC y otra sobre SNP, los 5 restantes sufrieron 2 complicaciones sobre SNC. Diecinueve eventos afectan al sistema nervioso periférico (28.7%) y 47 (71.2%) al sistema nervioso central.

Las complicaciones sucedieron con un promedio de 176 días desde la fecha de infusión de PH, con un intervalo entre 0 días y 1461 días. Veinticinco de dichas complicaciones se observaron en los primeros 30 días postrasplante (período preimplante) (37,8%), 16 entre los 30 y los 100 días (período post-implante precoz) (24,2%), y 25 a partir de los 100 días (período post-implante tardío) (37,8%).

Si los clasificamos en función de si requieren UCIP o no, encontramos 30 eventos clasificados como graves y requiriendo UCI (45,4%) y 36 como leves (54,6%).

Para estudiar mejor dichos eventos neurológicos, se han realizado una clasificación propia, debido a la cantidad de clasificaciones diferentes que encontramos en la literatura. Para empezar, las complicaciones neurológicas se han dividido en dos grupos: afectación del sistema nervioso central (47 eventos) y afectación del sistema nervioso periférico (19 eventos), debido a que simplemente con una buena anemnesis y exploración física se podría ya englobar en uno u otro grupo. Dicha clasificación se refleja en la figura 3.

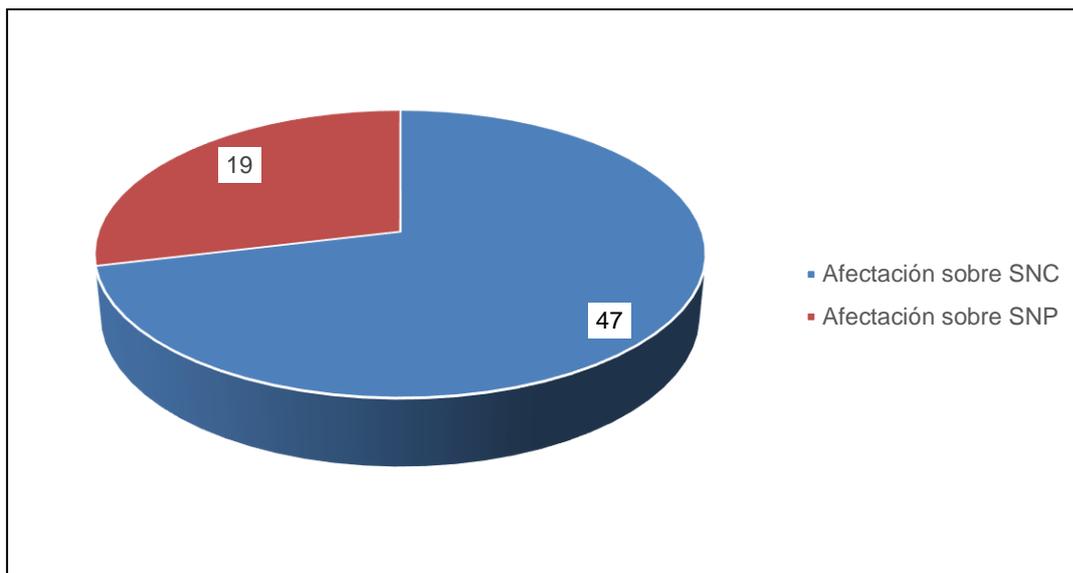


Figura 3. Tipo de complicación neurológica.

Dentro del grupo de complicaciones que afectan al sistema nervioso central, hemos realizado la siguiente clasificación, atendiendo a la etiología (Figura 4).

Afectación de sistema nervioso central: 47 complicaciones:

- **Infecciones de SNC:** en nuestra serie hemos encontrado 12 pacientes con infecciones de SNC (7,7% del total de los 155 niños sometidos a TPH): 3 por CMV, 4 por VHH6, 2 por adenovirus, 1 mixta por VEB - *Toxoplasma*, 1 aspergilosis y 1 caso de abscesos cerebrales múltiples por *Bacillus cereus*.
- **Patología vascular cerebral:** diagnosticada en 6 pacientes (3,8% del total de pacientes): dos niños sufrieron un infarto isquémico y 4 presentaron una hemorragia intraparenquimatosa.
- **Toxicidad farmacológica con afectación sobre SNC:** en 14 pacientes (9% del total de pacientes): catalogada de PRES en 4 casos, convulsiones por fármacos en 4, cefalea por fármacos 4 (se incluyen sólo pacientes con cefalea tan intensa como para motivar estudio de neuroimagen), leucoencefalopatía en 1 niño y encefalopatía tóxica en 1.
- **Encefalopatía metabólica:** 5 casos, secundaria a insuficiencia hepática en 3 pacientes y renal en 2 pacientes.
- **Carcinogénesis sobre el SNC:** en 3 pacientes, todos ellos por recaída de enfermedad de base: en 2 casos leucemia con infiltración meníngea y en 1

caso neuroblastoma con metástasis cerebrales. Durante los años de seguimiento de estos pacientes, algunos durante más de 10 años, ninguno presentó segunda neoplasia afectando SNC.

- **Convulsiones no catalogables en otros grupos:** 7 casos (4,5%).

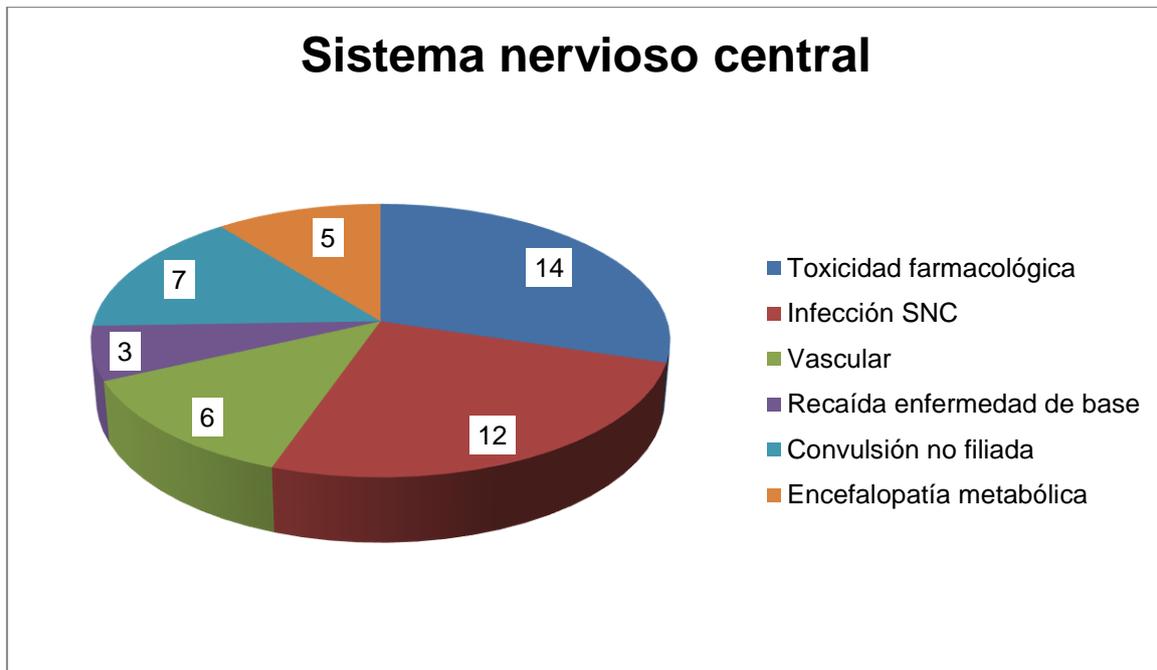


Figura 4. Complicaciones sobre el sistema nervioso central (47 eventos).

En el grupo de complicaciones con afectación del sistema nervioso periférico, no hemos podido realizar una clasificación atendiendo a su etiología, debido a que en algunos casos no queda identificada una causa. En su lugar, las hemos clasificado atendiendo al tipo de trastorno (Figura 5).

Afectación de sistema nervioso periférico (SNP): 19 eventos:

- **Neuropatía:** en 11 niños (7% del total de pacientes sometidos a TPH).
- **Miopatía:** en 8 (5,2%).

En la mayoría de casos se presupone un origen farmacológico (inhibidores de calcineurina en las neuropatías y corticoides en las miopatías) o bien metabólico (hipomagnesemia en las neuropatías), pero no se han podido descartar otras causas como las neuropatías infecciosas o la compresión nerviosa por hematomas,

entre otras. No hemos encontrado pacientes con clínica compatible con EICR o patología inmunomediada en SNP.



Figura 5. Complicaciones sobre el Sistema nervioso periférico (19 eventos).

Para diagnosticar estas enfermedades, se han realizado varias exploraciones complementarias, básicamente en los pacientes con complicaciones sobre el sistema nervioso central. En total hemos realizado:

- **Neuroimagen:** 46 pacientes han sido sometidos a RM cerebral (algunos también TC), que han mostrado alteraciones específicas (diagnósticas de la complicación) en 25 (54,3% del total de RM), inespecíficas en 6 (13%) y 15 han sido normales.
- **EEG:** se ha realizado EEG en 23 episodios, que han mostrado paroxismos en 4, enlentecimiento difuso en 13 (56%) y 6 han sido normales.
- **Punción lumbar:** se han realizado 20 punciones, con LCR sugestivo de meningoencefalitis en 7 (35%) y proceso neoplásico en 3. En 10 niños el análisis de LCR fue normal.
- **Hallazgos en laboratorio** (coincidiendo con el debut del cuadro neurológico): 40 analíticas han mostrado hallazgos relevantes en el momento de iniciar los síntomas neurológicos (58,8% de las complicaciones

neurológicas): hipomagnesemia en 20, hiponatremia en 6, plaquetopenia en 5, fallo hepático en 4, fallo renal en 3, niveles altos de ciclosporina en 1 y recaída de leucemia en 1. Veintiséis complicaciones neurológicas no coincidieron con hallazgos analíticos relevantes (39,3%).

Si clasificamos las complicaciones neurológicas en función de la fase postrasplante en la que suceden, encontramos:

Período pre-implante (0-30 días)

Durante este período se han encontrado 25 eventos (figura 6):

- **Toxicidad farmacológica:** se ha observado dicha complicación en 6 pacientes: 3 niños sufrieron convulsiones asociadas a fármacos (busulfán, ciclosporina), 2 niños con cefalea por fármacos (ciclosporina) y un paciente mostró clínica y neuroimagen compatibles con leucoencefalopatía tóxica.

- **Infecciones** (7 pacientes):

* Virales: 4 niños presentaron encefalitis por VHH6, un niño con encefalitis por CMV (se trata de un niño afecto de inmunodeficiencia congénita e infección previa por dicho virus), un paciente con encefalitis mixta por *Toxoplasma* y VEB (paciente con proceso neoplásico por el que recibió QT de larga duración previo al TPH y serologías IgG previas positivas a dichos gérmenes).

* Bacterianas: un niño presentó abscesos cerebrales tras sufrir bacteriemia previa por *B. cereus*.

- Dos niños con **hemorragia de sistema nervioso central**, intraparenquimatosa en los 2 casos.

- Un niño presentó **encefalopatía séptica**.

- **Complicaciones sobre el sistema nervioso periférico** (6 niños): un niño presentó miopatía corticoidea y 5 niños con neuropatía secundaria a hipomagnesemia (en contexto de tratamiento con ciclosporina).

- **Convulsiones de causa no esclarecida:** en 3 pacientes.

- No hubo ninguna recaída de enfermedad de base ni encefalopatías metabólicas en este período.

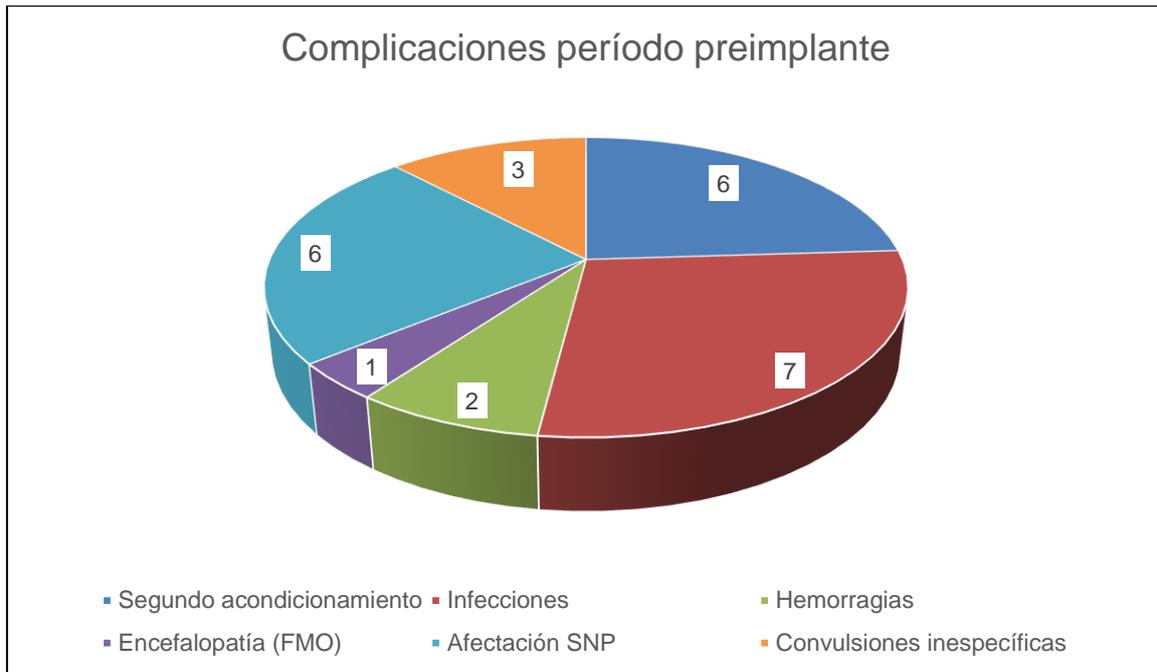


Figura 6. Complicaciones neurológicas en el período preimplante (0-30 días): 25 eventos.

Período post-implante precoz (30 – 100 días)

Durante este período se han detectado 16 eventos (figura 7):

- **Complicaciones secundarias a toxicidad farmacológica** (4 niños): un niño con convulsiones (asociadas a ciclosporina), 2 niños con Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) y 1 niña con cefalea intensa y neuroimagen que descartó otra patología (estando bajo tratamiento con ciclosporina y asociado a hipertensión arterial).

- **Patología vascular** (3 pacientes): 2 niños con hemorragias de sistema nervioso central, y otro con infarto isquémico de territorio profundo de arteria cerebral media.

- **Recaída de enfermedad de base** sobre sistema nervioso central (2 niños): una paciente presentó metástasis de tumor sólido (neuroblastoma) y otro presentó recaída leucémica con afectación meníngea.
- **Encefalopatía metabólica**, en 2 niños: 1 niño con encefalopatía urémica y otro con encefalopatía hepática.
- **Complicaciones sobre el sistema nervioso periférico** (3 niños): dos niños sufrieron miopatía corticoidea y otro, neuropatía por hipomagnesemia.
- **Convulsiones de causa no filiada**: en 2 niños.
- No hubo ninguna infección de sistema nervioso central en esta fase.

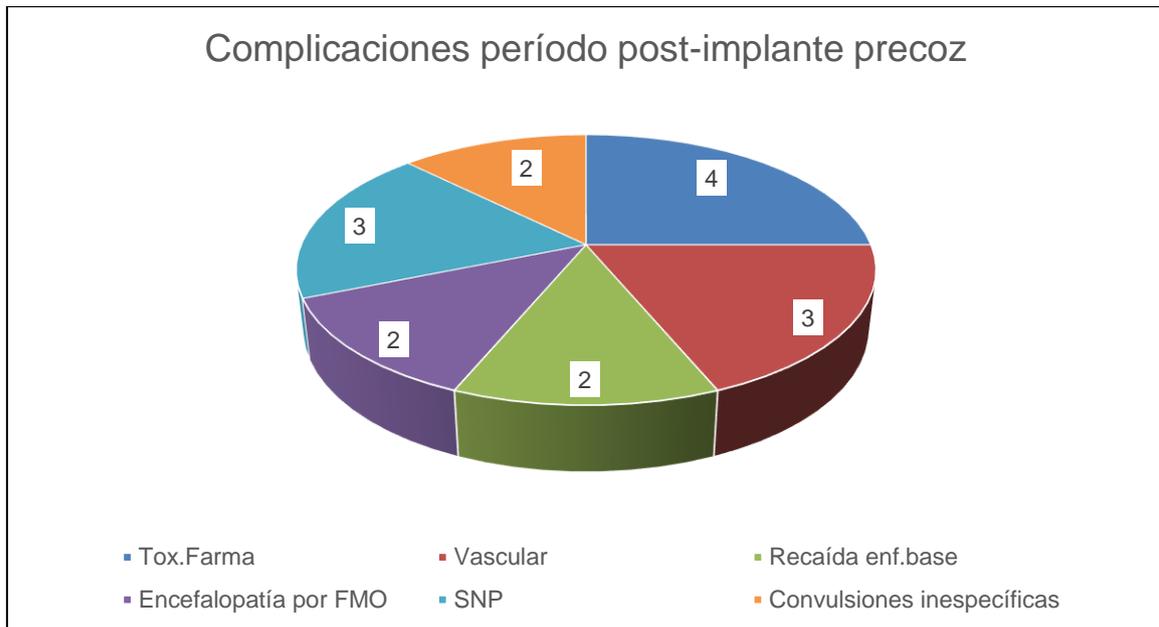


Figura 7. Complicaciones neurológicas en el período post-implante precoz (30-100 días): 16 eventos.

Período post-implante tardío (>100 días)

Durante este período se han detectado 25 eventos (figura 8):

- **Complicaciones farmacológicas:** se encontraron complicaciones de este tipo en cuatro pacientes: un niño presentó cefalea (asociada a hipertensión arterial atribuido a tratamiento con ciclosporina), 2 niños presentaron PRES y el cuarto niño sufrió encefalopatía aguda por benzodiazepinas que cedió con su suspensión.

- **Complicaciones vasculares:** una paciente sufrió un infarto isquémico masivo de arteria cerebral media.

- **Infecciones de sistema nervioso central:** encontradas en 5 pacientes: 2 pacientes sufrieron encefalitis por CMV, otros 2 por adenovirus y el último presentó aspergilosis cerebral.

- **Recaída de enfermedad de base:** un niño sufrió recaída leucémica con afectación meníngea.

- **Encefalopatía metabólica:** dos pacientes desarrollaron encefalopatía hepática.

- **Complicaciones sobre el sistema nervioso periférico (10 niños):** cuatro niños presentaron neuropatía en contexto de EICR crónica en tratamiento con ciclosporina y 5 pacientes sufrieron miopatía estando en tratamiento corticoideo crónico también por presentar EICR crónica. Otra paciente desarrolló neuropatía crónica que mejoró con corticoterapia que se orientó como EICR crónica.

- **Convulsiones no filiadas:** en 2 niños; de éstos, un paciente presentó una crisis que evolucionó a estatus por el que falleció sin poderse llegar a un diagnóstico etiológico (TC y estudio LCR normales).

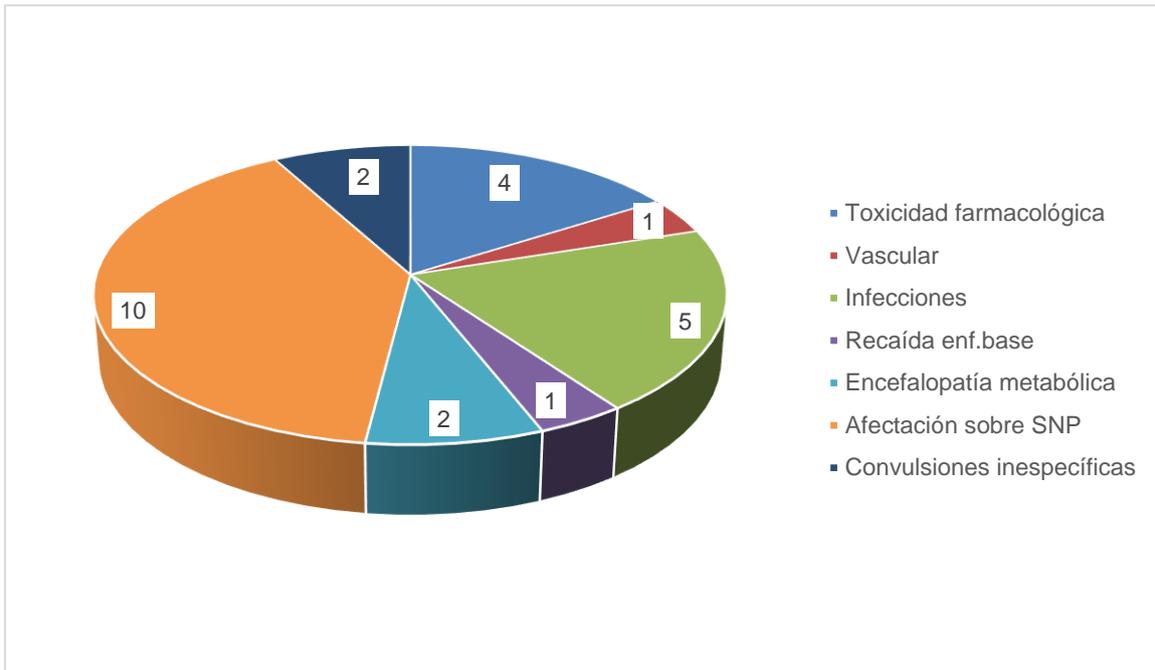


Figura 8. Complicaciones neurológicas en el período post-implante tardío (>100 días): 25 eventos.

En el análisis univariado mediante Chi cuadrado (razón de verosimilitud, *likelihood ratio*) se han encontrado como factores de riesgo para la aparición de complicaciones neurológicas en general: la edad del paciente en el momento del TPH ($p=0,042$), el uso de TBI como parte del acondicionamiento ($p=0,050$), la irradiación craneal previa (bien sea TBI como parte del régimen de acondicionamiento al TPH, bien sea la radioterapia previa al proceso de TPH) ($p=0,007$), la depleción linfocítica mediante selección de células CD45RA+ ($p=0,011$), el uso de micofenolato mofetilo a dosis de tratamiento ($p=0,043$), la aparición de síndrome del implante ($p=0,032$), el desarrollo de EICR crónica ($p=0,020$), la extensión de la EICR crónica ($p=0,032$) y el tratamiento inmunosupresor crónico ($p=0,004$), la reactivación del CMV ($p=0,040$), del VEB ($p=0,049$) y del VHH6 ($p=0,003$). Todos estos datos se encuentran en las tablas 5, 6, 7, 8 y 9.

Tabla 5. Análisis de características demográficas y del TPH y su relación con la aparición de complicaciones neurológicas (CN).

CARACTERÍSTICAS PACIENTES		Con CN	Sin CN	p
Sexo	Masculino	25 (28,1%)	64 (71,9%)	0,198
	Femenino	25 (37,9%)	41 (62,1%)	
Edad		9,4 (+/- 5,1)	7,7 (+/-5,6)	0,042*
Enf. de base	Neoplásica	34 (34,7%)	64 (65,3%)	0,392
	No neoplásica	16 (28,1%)	41 (71,9%)	
Subtipo de enfermedad de base:				
Enf. Neoplásica	Sanguíneas	30 (32,3%)	63 (67,7%)	0,073
	LLA	20 (44,4%)	25 (55,6%)	
	LMA	7 (21,2%)	26 (78,8%)	
	L. Hodgkin	1 (20,0%)	4 (80,0%)	
	L. no Hodgkin	0 (0%)	1 (100%)	
	LMC	0 (0%)	2 (100%)	
	LMMJ	0 (0%)	3 (100%)	
	SMD	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
	Tumores sólidos	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
No neoplásica	Inmunodeficiencias	6 (28,6%)	15 (71,4%)	0,363
	Aplasia med. Congénita	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
	Aplasia med. Adquirida	0 (0%)	5 (100%)	
	Metaboloopatías	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
	Hemoglobinopatías	4 (26,7%)	11 (73,3%)	
	Anemia congénita	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
	HLH	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
	Artritis reumatoide	1 (100%)	0 (0%)	
	Tipo de TPH	Familiar HLA-Id	10 (22,2%)	
Familiar HLA-No id		9 (40,9%)	13 (59,1%)	
DnE HLA-Id		16 (35,6%)	29 (64,4%)	
DnE HLA-No id		22 (33,3%)	44 (66,7%)	
	Familiar HLA-Idéntico vs todo lo demás			0,095
Fuente SC	Médula ósea	24 (27,6%)	63 (72,4%)	0,558

	Cordón umbilical	16 (38,1%)	26 (61,9%)	
	Sangre periférica	15 (36,6%)	26 (63,4%)	
	Combinaciones	2 (25,0%)	6 (75,0%)	
Nº de TPH:	1	50 (32,3%)	105 (67,7%)	0,861
	>1	7 (30,4%)	16 (69,6%)	
Status enf. Base	Al diagnóstico	20 (29,9%)	47 (70,1%)	0,381
	RC1	11 (25,0%)	33 (75,0%)	
	RC2	15 (42,9%)	20 (57,1%)	
	>RC2	11 (34,4%)	21 (65,6%)	

*Prueba T para la igualdad de medias

Tabla 6. Características de los tratamientos recibidos y su relación con la aparición de complicaciones neurológicas.

TRATAMIENTO		CON CN	SIN CN	P
Tipo acondic.	Mieloablativo	40 (33,9%)	78 (66,1%)	0,259
	RIC	14 (25,5%)	41 (74,5%)	
Busulfán	Sí	22 (31,9%)	47 (68,1%)	0,975
	No	35 (32,1%)	74 (67,9%)	
TBI	Sí	18 (45,0%)	22 (55,0%)	0,050
	No	39 (28,3%)	99 (71,7%)	
RDT previa + TBI	Sí	23 (47,9%)	25 (52,1%)	0,007
	No	34 (26,2%)	96 (73,8%)	
MTX + TBI	Sí	10 (37,0%)	17 (63,0%)	0,548
	No	47 (31,1%)	104 (68,9%)	
Alemtuzumab	Sí	7 (38,9%)	11 (61,1%)	0,516
	No	50 (31,2%)	110 (68,8%)	
ATG	Sí	27 (35,1%)	50 (64,9%)	0,448
	No	30 (29,7%)	71 (70,3%)	
Ciclosporina profilaxis	Sí	45 (29,4%)	108 (70,6%)	0,072
	No	12 (48,0%)	13 (52,0%)	
Tacrolimus profilaxis	Sí	4 (33,3%)	8 (66,7%)	0,920
	No	53 (31,9%)	113 (68,1%)	
Micofenolato profilaxis	Sí	18 (32,7%)	37 (67,3%)	0,893
	No	39 (31,7%)	84 (68,3%)	
Corticoides profilaxis	Sí	16 (42,1%)	22 (57,9%)	0,139
	No	41 (29,3%)	99 (70,7%)	
Metotrexate profilaxis	Sí	15 (27,3%)	40 (72,7%)	0,360
	No	42 (34,1%)	81 (65,9%)	
Depleción ex vivo CD45RA+	Sí	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0,011
	No	51 (30,0%)	119 (70,0%)	
Metronidazol profilaxis	Sí	50 (35,0%)	93 (65,0%)	0,079
	No	7 (20,0%)	28 (80,0%)	
Micofenolato tratamiento	Sí	8 (57,1%)	6 (42,9%)	0,043
	No	49 (29,9%)	115 (70,1%)	
Tacrolimus tratamiento	Sí	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,540
	No	54 (31,6%)	117 (68,4%)	

Corticoides tratamiento	Sí	42 (35,0%)	78 (65,0%)	0,216
	No	15 (25,9%)	43 (74,1%)	
Meropenem tratamiento	Sí	25 (39,1%)	39 (60,9%)	0,134
	No	32 (28,1%)	82 (71,9%)	
Tratamiento EICRc	Sí	14 (58,3%)	10 (41,7%)	0,004
	No	43 (27,9%)	111 (72,1%)	

Tabla 7. Complicaciones no neurológicas y su relación con la aparición de complicaciones neurológicas.

COMPLICACIÓN		CON CN	SIN CN	P
Síndrome del implante	Sí	17 (47,2%)	19 (52,8%)	0,032
	No	40 (28,2%)	102 (71,8%)	
EICR aguda	Sí	40 (35,4%)	73 (64,6%)	0,199
	No	17 (26,2%)	48 (73,8%)	
Grado EICRa	Grados I-II	23 (30,3%)	53 (69,7%)	0,105
	Grados III-IV	17 (45,9%)	20 (54,1%)	
EICR crónica	Sí	14 (51,9%)	13 (48,1%)	0,020
	No	43 (28,5%)	108 (71,5%)	
Localización EICRc	Localizado	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,032
	Extenso	10 (71,4%)	4 (28,6%)	
Reactivación CMV	Sí	27 (41,5%)	38 (58,5%)	0,040
	No	30 (26,5%)	83 (73,5%)	
Reactivación VEB	Sí	12 (50,0%)	12 (50,0%)	0,049
	No	45 (29,2%)	109 (70,8%)	
Reactivación VHH6*	Sí	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0,003
	No	51 (29,8%)	120 (70,2%)	

*: Se realizó estudio mediante PCR para VHH6 solamente cuando había sospecha clínica de infección; en cambio el estudio mediante PCR para CMV y VEB, se realiza de rutina en todos los pacientes semanalmente. Esto puede haber influido en este resultado.

Por otro lado, la aparición de complicaciones neurológicas se asoció a mayor mortalidad ($p=0,010$), y a mortalidad asociada a trasplante (TRM) ($p=0,013$), pero no con la mortalidad en los primeros 100 días ($p=0,319$). No se encontró, sin embargo, relación significativa entre desarrollo de complicaciones neurológicas y

secuelas entre los supervivientes ($p= 0,159$). El tipo de complicación neurológica, en cambio, sí se relaciona de forma significativa con la mortalidad ($p=0,008$).

Tabla 8. Relación entre mortalidad y secuelas con la presencia de complicaciones neurológicas.

		CON CN	SIN CN	P
Mortalidad	Éxitus	30 (42,9%)	40 (57,1%)	0,010
	Vivos	20 (23,5%)	65 (76,5%)	
TRM	Sí	23 (46,0%)	27 (54,0%)	0,013
	No	27 (25,7%)	78 (74,3%)	
Mortalidad 100d	Sí	12 (40,0%)	18 (60,0%)	0,319
	No	38 (30,4%)	87 (69,6%)	
Secuelas	Sí	8 (36,4%)	14 (63,6%)	0,159
	No	15 (21,1%)	56 (78,9%)	

Tabla 9. Relación entre los diferentes tipos de complicaciones neurológicas y la mortalidad.

TIPO DE COMPLICACIÓN NRL	EXITUS	VIVOS	P
Infección	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0,008
Vascular	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
Toxicidad farmacológica	7 (50,0%)	7 (50,0%)	
Afectación sobre SNP	5 (26,3%)	14 (73,7%)	
Encefalopatía	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
Convulsión	6 (85,7%)	1 (14,2%)	
Recaída enfermedad de base	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Total	39 (58,2%)	28 (41,8%)	

En el análisis multivariado mediante regresión logística se encontraron, como factores independientes de desarrollar complicaciones neurológicas, la depleción linfocítica de células CD45RA+ (Odds ratio 6,9), el desarrollo de EICR crónica que precisó tratamiento (Odds ratio 4,2) la reactivación del CMV (Odds ratio 2,6) y la irradiación (TBI o radioterapia previa al TPH) (Odds ratio 2,4). Estos datos se encuentran en la tabla 10.

Tabla 10. Análisis multivariado mediante regresión logística para el desarrollo de complicación neurológica.

COMPLICACIÓN NEUROLÓGICA	OR (95% IC)	p
Depleción linfocítica CD45RA+	6,9 (1,27-37,05)	0,025
EICR crónica que precisa tratamiento	4,2 (1,65-10,65)	0,003
Reactivación del CMV	2,6 (1,28-5,29)	0,008
Irradiación previa (TBI + Radioterapia previa)	2,4 (1,10-5,09)	0,027

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza

Si analizamos únicamente los pacientes con afectación del sistema nervioso central con diagnóstico etiológico confirmado, y nos centramos en los primeros 100 días, que es cuando los pacientes suelen estar ingresados, observamos que algunas complicaciones son más frecuentes que otras en un determinado momento postrasplante. La media de días de aparición de sintomatología es diferente según la etiología y esto es estadísticamente significativo (comparación de medias mediante test ANOVA, $p=0,032$). Estos datos se encuentran en la figura 9 y la tabla 11.

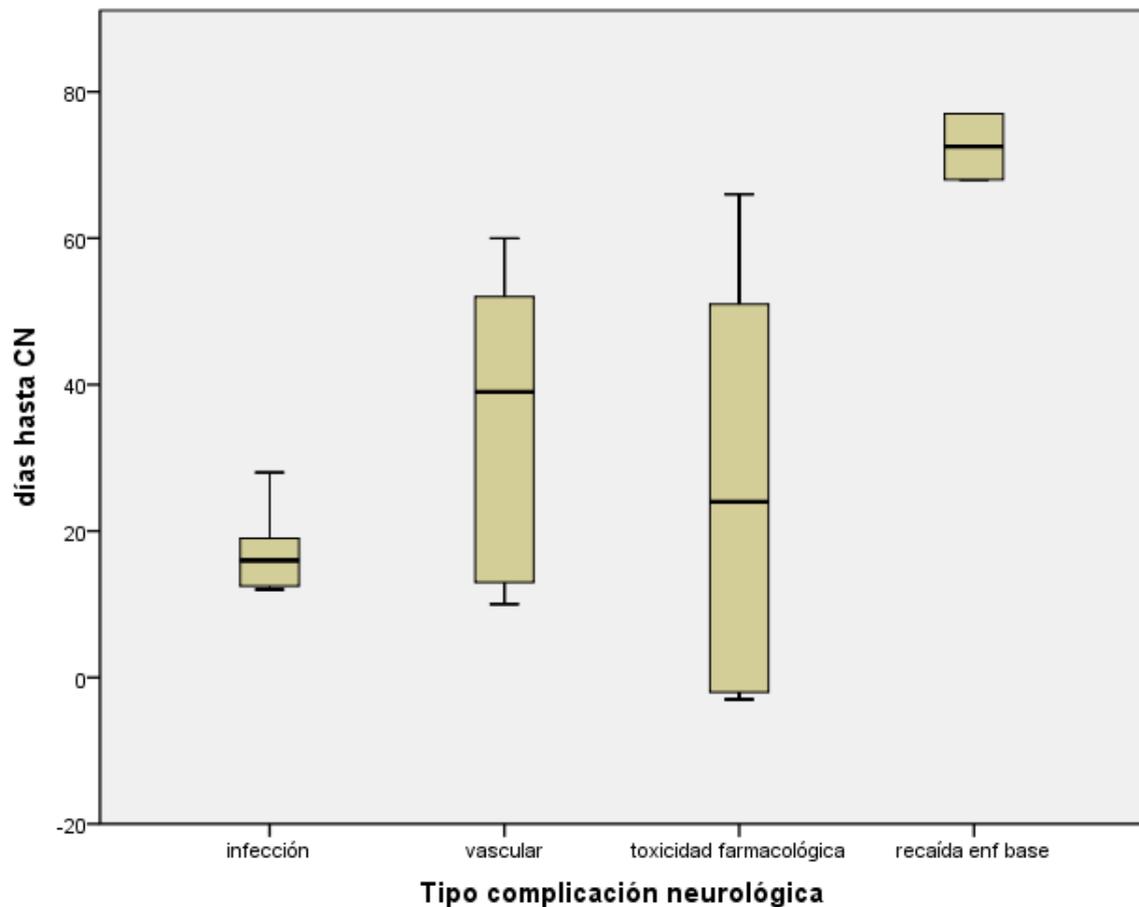


Figura 9. Días para el inicio de la clínica según tipo de CN.

Tabla 11. Días para el inicio de la clínica según tipo de CN.

Día de aparición de síntomas	Media (días)	IC 95%
Infección	17,0	11,7-22,3
Vascular	34,8	6,8-62,8
Toxicidad farmacológica	28,0	8,2-47,9
Recaída enf. Base	72,5	15,3-129,7

La probabilidad actuarial de presentar alguna complicación neurológica a lo largo del seguimiento (hasta 16 años) fue $0,59 \pm 0,04$ (figura 10).

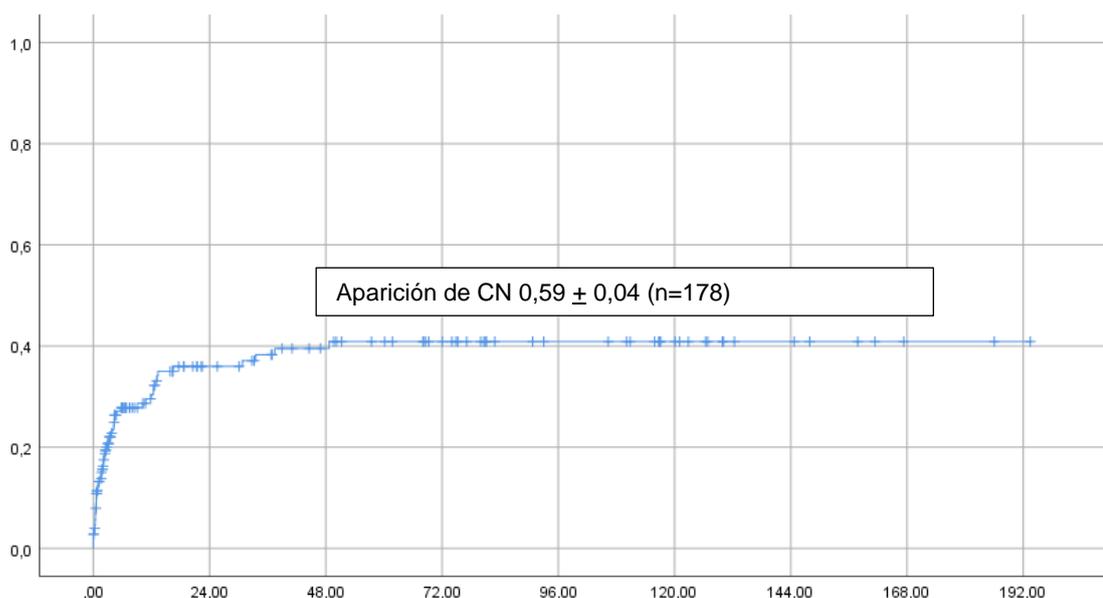


Figura 10. Aparición de complicaciones neurológicas a lo largo del seguimiento.

10.1. INFECCIONES DEL SNC

Se define la infección del SNC como la asociación de: clínica compatible, alteración en la neuroimagen y positividad de algún estudio microbiológico (PCR o cultivos). Debido al hecho de que en el contexto del aloTPH las complicaciones neurológicas son varias, pero la mayoría presentan sintomatología inespecífica similar, se ha preferido exigir que se cumplan los 3 criterios para catalogar a un paciente de infección, a pesar de que ello implique perder probablemente a algún paciente.

Siguiendo dichos criterios, dentro de nuestro grupo de 155 pacientes sometidos a TPH, se han encontrado 12 (7,7% del total de pacientes) que desarrollaron alguna infección del sistema nervioso central (confirmado por radiología y microbiología). La edad media de estos pacientes en el momento del TPH fue de 8,22 años (+/- 5,52 años), y debutaron con un promedio de 126 días (12-383 días) desde el TPH. Las características demográficas, de los tratamientos recibidos y de sus comorbilidades más importantes se recogen en la siguiente tabla (tabla 12).

Tabla 12. Características de los pacientes con infección del SNC.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES			Nº PACIENTES	PORCENTAJE
Sexo	Varones		8	66,6%
	Mujeres		4	33,3%
Enfermedad de base	Enfermedades neoplásicas	LLA	4	33,3%
		LMA	2	16,6%
		SMD	1	8,3%
	Aplasia medular		2	16,6%
	Inmunodeficiencia primaria		1	8,3%
	Anemia hemolítica por déficit PK		1	8,3%
	Artritis reumatoide refractaria a inmunosupresores		1	8,3%
	Situación al TPH	1ª RC (solo enf. Neoplásicas)		3
2ª, 3ª RC o recaída (solo enf. Neoplásicas)		9	75,0%	
Tipo de TPH	Familiar HLA-idéntico		1	8,3%
	Otros tipos		11	91,6%
Fuente de stem cells	Médula ósea		5	41,6%
	Sangre periférica		4	33,3%
	Sangre de cordón umbilical		2	16,6%
	Combinaciones		1	8,3%
Segundo TPH			2	16,6%
Acondicionamiento	Mieloablatoivo	Basado en busulfán	5	41,6%
		Basado en TBI	5	41,6%
	Intensidad reducida		4	33,3%
Depleción linfocítica	Seroterapia	Alemtuzumab	3	25,0%
		ATG	5	41,6%
	Depleción ex vivo		4	33,3%
	Ciclosporina		7	58,3%
	Tacrolimus		2	16,6%

Profilaxis y/o tratamiento inmunosupresor	Metotrexate		1	8,3%
	Micofenolato		10	83,3%
	Corticoides		12	100,0%
Complicaciones no neurológicas	EICR aguda	Leve (grados I-II)	4	33,3%
		Grave (grados III-IV)	4	33,3%
	Síndrome del implante		8	66,6%
	EICR crónica	Localizada	0	0%
		Extensa	1	8,3%
Reactivación viral	CMV		8	66,6%
	VEB		5	41,6%
	VHH6		5	41,6%

Respecto a la etiología, encontramos:

- Encefalitis vírica: 10 pacientes:
 - Virus Herpes humano tipo 6 en 4 niños
 - Citomegalovirus en 3
 - Adenovirus en 2
 - Polimicrobiano (*Toxoplasma* + Virus Epstein-Barr) en 1
- Meningoencefalitis fúngica: 1 paciente diagnosticado de aspergilosis cerebral.
- Infección bacteriana: 1 paciente con abscesos cerebrales múltiples por *Bacillus cereus*.

El debut de la clínica neurológica fue muy variable en función de la etiología: en el caso de CMV, el debut se inició con un promedio de 154 días en los 2 pacientes que eran CMV negativos y se positivizaron a partir del TPH, y de sólo 28 días en el paciente ya infectado previamente al TPH y que se trasplantó debido a sufrir una inmunodeficiencia congénita grave. Los 4 pacientes con encefalitis por VHH6 iniciaron sintomatología alrededor de los 15 días del TPH. En el paciente con encefalitis mixta por *Toxoplasma* y VEB la sintomatología se inició a los 19 días del

TPH en un paciente con serologías previas al TPH positivas a los 2 gérmenes. Los pacientes con encefalitis por adenovirus presentaron los primeros síntomas a los 129 días tras el TPH de promedio, coincidiendo con infección respiratoria por dicho virus. La paciente con aspergilosis cerebral inició sintomatología a los 130 días del TPH y por último, el paciente con abscesos cerebrales por *B. cereus* fue diagnosticado a los 12 días de la infusión de PH.

La sintomatología, excepto en el caso de la encefalitis por VHH6, fue similar en todos ellos, e inespecífica. Todos ellos presentaron alteración del sensorio y la mitad, convulsiones (4/8). Sin embargo, los 4 pacientes con encefalitis por VHH6 presentaron un cuadro clínico muy similar. Iniciaron la sintomatología coincidiendo con un síndrome del implante (distrés respiratorio, rash cutáneo y fiebre, coincidiendo con el inicio de recuperación granulocítica). Todos ellos presentaron, por la noche, insomnio de conciliación y mantenimiento y alucinaciones visuales nocturnas (probablemente hipnagógicas), con amnesia anterógrada esa misma noche, y continuaron al día siguiente con una primera crisis comicial, con evolución posterior a encefalopatía por la que precisaron ventilación mecánica todos ellos. A nivel analítico, 3 de los 4 pacientes presentaron hiponatremia, sin oligoanuria. Presentaron mala evolución posterior, falleciendo 3 de los 4 pacientes, a pesar de realizar tratamiento combinado con ganciclovir y foscarnet tras confirmarse el diagnóstico. La única paciente que sobrevivió recibió tratamiento preemptivo cuando se constató la combinación de insomnio, alucinaciones visuales y amnesia posterior. A pesar de ello, presenta grandes secuelas, entre las que destacan una importante amnesia anterógrada persistente y crisis de hipotermia. Como dato de interés, estas crisis de hipotermia eran bruscas, severas (temperatura inferior a 32°C) y se asociaban a alteración parcial de la conciencia. Ante la sospecha de crisis comicial se realizó EEG intercrítico que fue normal pero aun así se optó por iniciar tratamiento antiepiléptico, que fue eficaz con desaparición de los episodios.

Del resto de pacientes, los pacientes con encefalitis por CMV, adenovirus, VEB y *Toxoplasma*, y el paciente con aspergilosis cerebral han fallecido todos ellos. Presentaron una sintomatología inespecífica como ya hemos comentado, con encefalopatía progresiva y convulsiones por lo que fueron sedados y conectados a ventilación mecánica. Tras confirmación microbiológica y radiológica de la infección

se inició tratamiento antimicrobiano específico pese a lo cual no recuperaron nunca conciencia y finalmente fallecieron por complicaciones sépticas o EICR al intentar disminuir inmunosupresión. Finalmente, el paciente diagnosticado de abscesos cerebrales por *B. cereus* presentó una crisis comicial generalizada y posteriormente alteración del sensorio, transitoria, a los 12 días del TPH. Dos días antes había iniciado fiebre, en el hemocultivo se aisló *B. cereus* y se instauró tratamiento antibiótico con vancomicina. Tras mejoría clínica inicial con recuperación de la conciencia se constató ceguera cortical y paresia braquiocrural derecha. Continuó tratamiento antibiótico con meropenem y vancomicina durante 8 semanas con mejoría de la paresia y desaparición de los abscesos en la neuroimagen de control. Actualmente muestra únicamente un déficit campimétrico bilateral en mejoría progresiva.

Cabe destacar que en el momento de la infección el 75% de los niños presentaban clínica de EICR: 8 pacientes sufrieron EICR aguda y un paciente, EICR crónica. Todos los pacientes recibían corticoides, en profilaxis o en tratamiento, 10 habían recibido micofenolato y 9 algún inhibidor de la calcineurina.

A nivel de neuroimagen, la RM cerebral fue más sensible que la TC para detectar alteraciones. Se realizó TC en los 12 pacientes, que mostró alteraciones en 6 de ellos, pero todas inespecíficas, como aumento de surcos corticales o hipodensidades focales. La RM sin embargo, mostró alteraciones en todos los pacientes (ya que un criterio de inclusión fue la presencia de alteraciones compatibles con encefalitis en la neuroimagen) pero es de destacar que en 6 de los pacientes las alteraciones fueron específicas del germen que lo provocó: los 4 pacientes con encefalitis por VHH6 mostraron lesiones hiperintensas en secuencia T2 en sistema límbico, el paciente con encefalitis por *Toxoplasma* y VEB presentó lesiones hiperintensas T2 con realce en anillo corticales hemisféricas en cerebro y cerebelo y la paciente con aspergilosis presentaba lesiones hiperintensas T2 difusas hemisféricas y cerebelosas.

Respecto a otras exploraciones complementarias, se realizaron también EEG en 10 de los pacientes, de los cuales 9 mostraron enlentecimiento difuso y 1 fue normal. La punción lumbar realizada en todos ellos obtuvo un LCR con citoquímica

compatible con encefalitis (pleocitosis leve o citología normal, pero todos ellos con hiperproteínorraquia) y 1 fue normal.

También se han recogido datos sobre las serologías pre-trasplante, tanto de receptores de TPH como de sus donantes (ver tabla 2, apartado 9.7.2.). Por desgracia, la mayoría de donantes no aportaron información acerca de serologías de VEB, VHH6 o *Toxoplasma*. Del total de niños que presentaron infección en SNC, todos ellos presentaban serologías IgG previas positivas para CMV, pero sólo 4 para VEB y 1 para VHH6. De estos pacientes, sufrieron reactivación del CMV 8 de ellos (66,6%) (de los cuales 3 finalmente desarrollaron encefalitis por este virus); sólo 1 de los pacientes con encefalitis por VHH6 presentó reactivación del CMV. En el total de pacientes trasplantados, se observó reactivación del CMV en el 36%.

De los pacientes con encefalitis por VHH6 ninguno tenía serologías previas positivas para este virus; no se dispone de información de las serologías previas al TPH de sus donantes por lo que no se puede afirmar que la infección provenga del injerto.

Como hemos comentado, la mortalidad de los pacientes con infección del SNC fue elevada, dado que fallecieron 10 de los 12 pacientes. Además, de los 10 pacientes que fallecieron, 6 lo hicieron por la propia infección y el resto lo hicieron por EICR aguda grave o por otras infecciones asociadas.

La supervivencia global tras la infección del SNC en los pacientes que fallecieron fue de $4,83 \pm 4,6$ meses (mediana 2,87 meses).

En el análisis estadístico mediante Chi cuadrado, se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de infecciones en SNC y la edad ($p=0,013$), el uso de depleción linfocítica con selección de células CD45RA+ ($p < 0,001$), la presencia de síndrome del implante ($p < 0,001$), el uso de micofenolato ($p=0,007$), las serologías del receptor IgG positivas para CMV ($p=0,007$), el tratamiento con meropenem ($p=0,004$), la reactivación del CMV ($p=0,028$), de VEB ($p=0,012$), así como la mortalidad ($p=0,020$), en especial la mortalidad relacionada con el TPH ($p=0,001$) y la mortalidad en los primeros 100 días ($p=0,023$). No se ha podido estudiar la relación entre las serologías del donante porque no se disponía

de este dato en la mayoría de los casos, ni tampoco la reactivación del VVH6, ya que este estudio no se hacía de rutina semanalmente en todos los pacientes sino sólo ante sospecha de infección, por lo que en los pacientes con infección podríamos encontrar una proporción falsamente elevada. Estos datos se encuentran en la siguiente tabla (tabla 13).

Tabla 13. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones de SNC.

CARACTERÍSTICAS		Inf SNC	Sin Inf SNC	P
Enf. Base	Neoplásica	7 (6,3%)	104 (93,7%)	0,767
	No neoplásica	5 (7,5%)	62 (92,5%)	
Tipo TPH	Familiar idéntico	1 (2,2%)	44 (97,8%)	0,121
	Todo lo demás	11 (8,3%)	122 (91,7%)	
Edad		12,1 (+/-5,0)	7,9 (+/-5,5)	0,016
Tipo de TPH	Médula ósea	5 (5,7%)	82 (94,3%)	0,729
	Sangre periférica	4 (9,8%)	37 (90,2%)	
	Cordón umbilical	2 (4,8%)	40 (95,2%)	
Acondicionamiento	Mieloablatoivo	8 (6,8%)	110 (93,2%)	0,906
	Intensidad reducida	4 (7,3%)	51 (92,7%)	
Depl. Linf. CD45RA+	Sí	4 (50,0%)	4 (50,0%)	<0,001
	No	8 (4,7%)	162 (95,3%)	
Sd. Implante	Sí	8 (22,2%)	28 (77,8%)	<0,001
	No	4 (2,8%)	138 (97,2%)	
EICR aguda	Sí	8 (7,1%)	105 (92,9%)	0,811
	No	4 (6,2%)	61 (93,8%)	
MMF- tratamiento	Sí	4 (28,6%)	10 (71,4%)	0,007
	No	8 (4,9%)	156 (95,1%)	
Corticoides- tratamiento	Sí	9 (7,5%)	111 (92,5%)	0,553
	No	3 (5,2%)	55 (94,8%)	
EICR crónica	Sí	1 (3,7%)	26 (96,3%)	0,463
	No	11 (7,3%)	140 (92,7%)	
Serologías				

Receptor	CMV	IgG POSITIVA	12 (9,3%)	117 (90,7%)	0,007
		IgG NEGATIVA	0 (0%)	44 (100,0%)	
	VEB	IgG POSITIVA	4 (13,3%)	26 (86,7%)	0,153
		IgG NEGATIVA	7 (5,4%)	123 (94,6%)	
	VHH6	IgG POSITIVA	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0,354
		IgG NEGATIVA	8 (5,8%)	129 (94,2%)	
	TOXO	IgG POSITIVA	1(3,6%)	27 (96,3%)	0,458
		IgG NEGATIVA	9 (7,1%)	117 (92,9%)	
Meropenem	Sí	9 (14,1%)	55 (85,9%)	0,004	
	No	3 (2,6%)	111 (97,4%)		
Reactivación CMV	Sí	8 (12,3%)	57 (87,7%)	0,028	
	No	4 (3,5%)	109 (96,5%)		
Reactivación VEB	Sí	5 (20,8%)	19 (79,2%)	0,012	
	No	7 (4,5%)	147 (95,5%)		
Mortalidad	Vivos	2 (2,4%)	83 (97,6%)	0,02	
	Fallecidos	8 (11,4%)	62 (88,6%)		
TRM	Sí	8 (16,0%)	42 (84,0%)	0,001	
	No	2 (1,9%)	10 (98,1%)		
Mortalidad 100d	Sí	5 (16,7%)	25 (83,3%)	0,023	
	No	5 (4,0%)	120 (96,0%)		

Se ha realizado un análisis multivariado a pesar de que el número de pacientes es bajo, dado que se trata de un estudio exploratorio (tabla 14); los resultados muestran que el síndrome del implante (OR 6,0), la depleción linfocítica (OR 8,8), y el uso de micofenolato mofetilo para el tratamiento de la EICR (OR 9,9) son variables independientes.

Tabla 14. Análisis multivariado de los factores de riesgo para desarrollar infección sobre SNC.

COMPLIC. NEUROLÓGICA	OR (95% CI)	p
Depleción linfocítica con CD45RA+	8,8 (1,4-56,25)	0,021
Síndrome del implante	6,0 (1,37-26,74)	0,018
Micofenolato – tratamiento	9,9 (1,98-49,89)	0,005

OR: Odds Ratio; CI: Intervalo de Confianza

10.2. COMPLICACIONES VASCULARES

Seis pacientes desarrollaron algún tipo de complicación vascular, a los $6,1 \pm 6,4$ años de edad de promedio y a los 196 días (10 – 1006 días) de media desde el TPH.

El primer paciente fue sometido a TPH a los 17,8 años por una LLA, bajo acondicionamiento mieloablativo con TBI a dosis altas, ATG y profilaxis con ciclosporina y metotrexate. En el día +60, estando sedado e intubado por infección respiratoria por CMV y EICR aguda grave, con fallo renal AKIN III no dializado, presentó midriasis bilateral. En el TC se observó importante hemorragia intraparenquimatosa que no era candidata a cirugía dado el estado global del paciente, quien falleció a los 9 días del sangrado.

Otro paciente, de 6 meses, afecto de aplasia medular congénita, fue sometido a TPH bajo acondicionamiento mieloablativo basado en fludarabina y busulfán, con ATG y profilaxis frente EICR con ciclosporina. Desarrolló EICR aguda leve por lo que se añadió corticoterapia a su tratamiento. En el día +13 presentó apnea, anisocoria, hipotonía global y Glasgow 3 de forma súbita. Se realizó TC que mostró una hemorragia intraparenquimatosa extensa coincidiendo con plaquetopenia en la analítica. El paciente presentó midriasis bilateral y fue éxitus en menos de 24 horas.

Otro paciente fue sometido a TPH a los 6 meses de edad debido a una inmunodeficiencia combinada severa, bajo acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina con alemtuzumab y profilaxis para EICR con ciclosporina y micofenolato. En el día +10 en contexto de shock séptico por *Pseudomonas* por el que estaba sedado y conectado a ventilación, y en fase de pancitopenia con intensa plaquetopenia, presentó una hipotensión arterial brusca y midriasis bilateral. La neuroimagen mostró una hemorragia intraparenquimatosa y subdural masivas que no eran tributarias de cirugía dado el estado general del paciente por lo que se decidió realizar una adecuación del esfuerzo terapéutico y el paciente fue éxitus el mismo día.

Otra paciente, de 4 años 3 meses, fue sometida a TPH por un síndrome mielodisplásico, con acondicionamiento mieloablativo basado en fludarabina y busulfán, con ATG y profilaxis frente EICR con ciclosporina y corticoides. Presentó fallo del implante con plaquetopenia dependiente de transfusiones y, a los 39 días

del TPH, en este contexto, inició crisis hipertensiva con cefalea y posterior convulsión generalizada. Quedó en estado encefalopático por lo que precisó ventilación mecánica. En el TC se observó importante hemorragia de cuadrantes posteriores que precisó cirugía con evacuación del hematoma y craniectomía descompresiva de fosa posterior, a pesar de la pancitopenia de la paciente. La paciente sobrevivió a la hemorragia, pero permaneció en estado de mínima consciencia; por esto, unido al fallo del implante, motivó una adecuación del esfuerzo terapéutico, siendo éxitus 33 días después de la hemorragia.

Otra paciente, afecta de beta talasemia trasplantada a los 7,5 años, bajo acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina y profilaxis de EICR con ciclosporina, desarrolló EICR aguda leve que se trató con corticoides. En el día +52 presentó crisis focal coincidiendo con niveles plasmáticos elevados de ciclosporina, por lo que se sustituyó dicho fármaco por micofenolato, con lo que se mantuvo estable sin repetir más crisis. Sin embargo, la neuroimagen mostró infarto de territorio profundo de ACM derecha. La evolución no obstante fue favorable, la paciente no presenta hemiparesia y a los 7 años de seguimiento muestra dificultades en aprendizaje con déficit visoespacial y baja velocidad de procesamiento con memoria de trabajo normal.

Otra paciente era una niña afecta de LMA mielomonocítica trasplantada a los 6 años de edad. Recibió acondicionamiento mieloablativo basado en busulfán, con ATG, y profilaxis EICR con ciclosporina y micofenolato. El TPH transcurrió sin incidencias y 33 meses más tarde, presentó episodio de cefalea seguido de status epiléptico por el que precisó ventilación mecánica. En el TC se observó infarto de ACM derecho que progresó a infarto maligno con edema y signos de hipertensión endocraneal. En la analítica se observaron blastos que confirmaba recaída leucémica. La paciente falleció 4 días después debido a la hipertensión endocraneal.

En el análisis estadístico mediante Chi cuadrado, se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la aparición de complicaciones vasculares y la mortalidad ($p=0,049$), en especial la muerte relacionada con el TPH ($p=0,008$) y en los primeros 100 días ($p=0,010$). En cambio, no se ha encontrado relación con

ningún fármaco ni tipo de TPH, ni asociación con otras complicaciones. Estos datos se encuentran en la tabla 15.

Tabla 15. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones cerebrovasculares.

CARACTERÍSTICAS		P. VASCULAR	SIN P. VASCULAR	P
Enf. Base	Neoplásica	3 (2,7%)	108 (97,3%)	0,531
	No neoplásica	3 (4,5%)	64 (95,5%)	
Tipo TPH	Familiar idéntico	5 (3,8%)	128 (96,2%)	0,606
	Otros tipos	1 (2,2%)	44 (97,8%)	
Edad (años)		6,1 (+/-6,4)	8,3 (+/-5,5)	0,447
Tipo de TPH	Médula ósea	3 (3,4%)	84 (96,6%)	0,234
	Sangre periférica	0 (0%)	41 (100,0%)	
	Cordón umbilical	2 (4,8%)	40 (95,2%)	
Acondicionamiento	Mieloablativo	4 (3,4%)	114 (96,6%)	0,934
	Intensidad reducida	2 (3,6%)	53 (96,4%)	
Sd. Implante	Sí	1 (2,8%)	35 (97,2%)	0,821
	No	5 (3,5%)	137 (96,5%)	
EICR aguda	Sí	4 (3,5%)	109 (96,5%)	0,868
	No	2 (3,1%)	63 (96,9%)	
EICR crónica	Sí	0 (0%)	27 (100,0%)	0,156
	No	6 (4,0%)	145 (96,0%)	
Reactivación CMV	Sí	4 (6,2%)	61 (93,8%)	0,128
	No	2 (1,8%)	111 (98,2%)	
Mortalidad	Vivos	1 (1,2%)	84 (98,8%)	0,049
	Fallecidos	5 (7,1%)	65 (92,9%)	
TRM	Sí	5 (10,0%)	45 (90,0%)	0,008
	No	1 (1,0%)	104 (99,0%)	
Mortalidad 100d	Sí	4 (13,3%)	26 (86,7%)	0,010
	No	2 (1,6%)	123 (98,4%)	

10.3. TOXICIDAD FARMACOLÓGICA

Dentro de este grupo, encontramos:

- Convulsiones por fármacos en 4 pacientes (busulfán en un caso y ciclosporina en 3).
- PRES en 4 pacientes.
- Cefalea por fármacos en 4 niños (todos ellos bajo tratamiento con ciclosporina).
- Leucoencefalopatía tóxica en un niño.
- Encefalopatía tóxica en un niño.

Dado que tanto la sintomatología como la posible causa de cada una de estas complicaciones pueden ser diferentes, se ha preferido analizarlas por separado.

10.3.1. CONVULSIONES POR FÁRMACOS

Sesenta y nueve pacientes recibieron busulfán como parte del acondicionamiento al TPH. Los 69 pacientes fueron monitorizados mediante curva de niveles plasmáticos de busulfán, ajustando la dosis si fuera necesario a la intensidad requerida. Además, todos ellos recibieron profilaxis antiepiléptica con fenitoína (carga a 15 mg/kg y mantenimiento a 5 mg/kg/d), desde 48 horas antes de la primera dosis a 48 horas después de la última dosis de busulfán.

De los 69 pacientes, sólo 1 presentó crisis comiciales durante su administración. Se trata de un niño con antecedentes de crisis febriles, aunque nunca las había presentado afebriles. Realizó una crisis generalizada durante el tratamiento de acondicionamiento del TPH, que fue mieloablativo basado en busulfán a dosis altas. Tras la crisis se realizó determinación de niveles plasmáticos de fenitoína, que estaban en rango infraterapéutico, por lo que, en este caso, seguía en riesgo de crisis por busulfán a pesar de recibir antiepiléptico. No se determinaron niveles de fenitoína en ningún paciente sin crisis, por lo que no podemos saber cuántos pacientes estuvieron en riesgo real de crisis por busulfán.

Los otros 3 pacientes afectados de crisis convulsivas por toxicidad farmacológica las desarrollaron en contexto de tratamiento con ciclosporina. El primer paciente presentó un status a los 71 días del TPH, estando bajo tratamiento con ciclosporina, y la neuroimagen descartó infección de SNC o leucoencefalopatía tóxica. En la analítica destacaron niveles de Ciclosporina en rango supraterapéutico (845 mg/l) y en la analítica se observó hipomagnesemia en el momento del status. Presentaba EICR aguda grado III-IV en ese momento, precisó disminuir la dosis de ciclosporina para el control de las crisis y finalmente falleció debido a la EICR.

El segundo paciente presentó crisis de desconexión, relajación de esfínteres y 1 vómito durante la infusión de la primera dosis de ciclosporina. La analítica fue normal. Preciso tratamiento con levetiracetam y cambio a tacrolimus con el que no presentó más complicaciones. Presentó una EICR aguda máximo grado II que se controló bien, con ausencia de EICR crónica ni de secuelas neurológicas. Se retiró levetiracetam y ha permanecido estable hasta el momento sin presentar más crisis. La tercera paciente es una paciente afecta de mucopolisacaridosis tipo Sly, sin afectación neurológica en el momento del TPH ya que fue diagnosticada en período prenatal y el TPH se realizó en fase presintomática. Nunca había presentado convulsiones. Para su acondicionamiento se administró busulfán a dosis de intensidad reducida que toleró sin incidencias. Posteriormente presentó varias crisis coincidiendo con infusión de las 2 primeras dosis de ciclosporina que se resolvieron al sustituir ciclosporina por tacrolimus e iniciar tratamiento con levetiracetam, que se mantuvo durante un mes sin repetir crisis. La neuroimagen fue normal y se descartó infección de SNC. La paciente presentó EICR leve sin otras complicaciones secundarias al TPH, pero a los 7 meses del TPH había perdido el implante por lo que posteriormente se sometió a un segundo TPH del que se está recuperando en la actualidad. Entre el primer y el segundo TPH ha desarrollado un retraso psicomotor asociado a lesiones de sustancia blanca periventricular típicas de la progresión de su enfermedad de base.

En el análisis estadístico mediante el test Chi cuadrado no se encontró ningún fármaco como factor de riesgo para el desarrollo de convulsiones; ni busulfán (asociado a profilaxis con fenitoína) ni ciclosporina demostraron mayor riesgo de provocar crisis.

Además, otros 7 pacientes han desarrollado crisis a lo largo del período postrasplante, en los que se ha descartado la infección de SNC y la neuroimagen es normal, pero no se ha encontrado un fármaco que pudiera justificar el desarrollo de crisis. En total, por tanto, hay 11 pacientes que desarrollaron convulsiones, sea inducidas por fármacos o de etiología no filiada, con un promedio de 88 días desde el TPH (de 0 a 372 días). Se encontró una relación significativa entre el desarrollo de convulsiones y la presencia de tratamiento inmunosupresor crónico ($p=0,046$), y una tendencia a la significación entre la presencia de EICR crónica y las convulsiones ($p=0,072$). No se encontró relación entre convulsiones y otros tipos de tratamientos u otros factores como el tipo de TPH o de fuente de PH. Estos datos se encuentran reflejados en la tabla 16.

Tabla 16. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones.

CARACTERÍSTICAS		CRISIS	SIN CRISIS	P
Enfermedad de Base	Neoplásica	7 (6,3%)	104 (93,7%)	0,928
	No neoplásica	4 (6,0%)	64 (94,0%)	
Tipo TPH	Familiar idéntico	1 (2,2%)	44 (97,8%)	0,160
	Otros tipos	10 (7,5%)	123 (92,5%)	
Edad		8,4 (+/-5,7)	8,2 (+/-5,5)	0,908
Tipo de TPH	Médula ósea	3 (3,4%)	84 (96,6%)	0,228
	Sangre periférica	3 (7,3%)	38 (92,7%)	
	Cordón umbilical	5 (11,9%)	37 (88,1%)	
Acondicionamiento	Mieloablativo	7 (5,9%)	111 (94,1%)	0,566
	Intensidad reducida	3 (5,5%)	52 (94,5%)	
	Sin acond.	1 (20,0%)	4 (80,0%)	
TBI o radioterapia previa	Sí	5 (10,4%)	43 (89,6%)	0,174
	No	6 (4,6%)	124 (95,4%)	
Busulfán	Sí	4 (5,8%)	65 (94,2%)	0,866
	No	7 (6,4%)	102 (93,6%)	
Ciclosporina en profilaxis	Sí	10 (6,5%)	143 (93,5%)	0,606
	No	1 (4,0%)	24 (96,0%)	
Sd. Implante	Sí	3 (8,3%)	33 (91,7%)	0,562
	No	8 (5,6%)	134 (94,4%)	
Reactivación CMV	Sí	6 (9,2%)	59 (90,8%)	0,209
	No	5 (4,4%)	108 (95,6%)	
EICR aguda	Sí	8 (7,1%)	105 (92,9%)	0,502
	No	3 (4,6%)	62 (95,4%)	
EICR crónica	Sí	4 (14,8%)	23 (85,2%)	0,072
	No	7 (4,6%)	144 (95,4%)	
Tratamiento EICR crónica	Sí	4 (16,7%)	20 (83,3%)	0,046
	No	7 (4,5%)	147 (95,5%)	
Tratamiento con meropenem	Sí	4 (6,3%)	60 (93,7%)	0,977
	No	7 (6,1%)	107 (93,9%)	
Mortalidad	Vivos	4 (4,3%)	89 (95,7%)	0,275
	Fallecidos	7 (8,2%)	78 (91,8%)	

10.3.2. LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

Cuatro pacientes desarrollaron leucoencefalopatía posterior reversible (PRES), con un promedio de 86 días (entre 50 y 128 días) desde el TPH, con edad media de 7,2 \pm 1,7 años.

El primer paciente tenía 4,5 años en el momento del TPH, con antecedente de leucemia linfoblástica aguda. Recibió régimen mieloablatoivo basado en TBI a dosis altas y profilaxis frente la EICR con ciclosporina y metotrexate. A los 51 días del TPH presentó crisis generalizada asociada a hipertensión arterial, autolimitada, con posterior parálisis de Todd de hemicuerpo derecho. La neuroimagen mostró lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR de predominio en sustancia blanca de cuadrantes posteriores sin restricción a la difusión, compatibles con el diagnóstico de PRES, y a nivel analítico destacó hipomagnesemia. A pesar de la sospecha diagnóstica de PRES secundario al tratamiento con ciclosporina, se decidió ajuste de dosis de este fármaco sin retirarlo. Presentó correcta evolución con normalización neurológica, y se controló la EICR con ciclosporina y corticoides que posteriormente se pudieron retirar. Actualmente con 14 años, tras 110 meses de seguimiento, presenta dificultades escolares leves; el paciente no hace seguimiento en nuestro centro y en el centro en el que se controla por el momento no se ha realizado estudio neuropsicológico.

El segundo paciente tiene actualmente 16 años, y fue sometido a TPH a los 7 años por una beta talasemia maior. Recibió acondicionamiento de intensidad reducida basado en fludarabina con ATG y profilaxis EICR con ciclosporina y micofenolato. En el día +50 postrasplante presentó crisis generalizada en contexto de HTA, que cedió con benzodiazepinas y valproato, pero posteriormente desarrolló una hemiparesia derecha residual, con hemianopsia derecha y encefalopatía. La RM cerebral mostró lesiones sugestivas de PRES con predominio izquierdo, el EEG mostró enlentecimiento difuso y la analítica realizada tras la crisis fue normal (sin hipomagnesemia). Ante la sospecha de PRES secundario a ciclosporina se sustituyó este fármaco por micofenolato y posteriormente presentó EICR aguda leve estando bajo tratamiento con corticoides. Tras 81 meses de seguimiento no muestra alteraciones, consta buen rendimiento escolar. El paciente es extranjero y sigue escolarización en su país.

La tercera paciente estaba afectada de leucemia linfoblástica aguda en fase avanzada, por la que se sometió a TPH a los 9 años. Recibió acondicionamiento mieloablatoivo basado en ciclofosfamida y TBI a dosis altas y profilaxis para EICR con ciclosporina y metotrexate, con cambio a tacrolimus por presentar microangiopatía trombótica inducida por ciclosporina. Presentó EICR crónica a nivel pulmonar y a los 117 días, estando aún con tacrolimus, inició cefalea intensa con posterior crisis generalizada en contexto de HTA, que precisó benzodiacepinas, valproato y levetiracetam para ceder. Posterior a la crisis desarrolló encefalopatía que precisó ventilación mecánica. Ante la sospecha de PRES secundario al uso de tacrolimus, se decidió la sustitución de este fármaco por micofenolato y corticoides. La neuroimagen mostró lesiones hiperintensas T2 en sustancia blanca parietooccipital bilateral, el EEG mostró enlentecimiento generalizado con paroxismos focales en región temporal derecha y la analítica evidenció hipomagnesemia. Se mantuvo tratamiento con levetiracetam durante unos meses. La paciente finalmente falleció debido a complicaciones asociadas a su EICR crónica pulmonar a los 48 meses del TPH.

El cuarto paciente fue trasplantado por una LLA a los 8 años de edad. Se sometió a acondicionamiento mieloablatoivo basado en fludarabina y busulfán, con ATG, y profilaxis frente a EICR con ciclosporina y corticoides. A los 128 días estando con ciclosporina presentó episodio de crisis generalizada autolimitada asociada a HTA, pero posteriormente repitió hasta 3 crisis que cedieron con levetiracetam, quedando encefalopático. La neuroimagen fue sugestiva de PRES, el EEG mostró enlentecimiento difuso y la analítica evidenció hipomagnesemia. Se inició tratamiento con levetiracetam y ante la sospecha de PRES secundario al uso de ciclosporina, se sustituyó dicho fármaco por micofenolato. Posteriormente presentó EICR crónica que requirió añadir corticoides, sirolimus y fotoféresis extracorpórea. Falleció a los 6 meses del TPH debido a un síndrome linfoproliferativo secundario a reactivación del VEB por el que había recibido tratamiento con rituximab y retirada de la inmunosupresión; en este contexto presentó shock séptico y fallo multiórgano.

En el análisis estadístico mediante Chi cuadrado no se encontró ninguna variable que mostrara asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de PRES; sin embargo, sí que se encontró una tendencia a la significación con el uso de

metotrexate para la profilaxis frente EICR ($p=0,066$), así como con la presencia de EICR aguda ($p=0,055$), con el tratamiento corticoideo ($p=0,074$) y con el tratamiento crónico en general para la EICR crónica ($p=0,076$). No hemos podido explorar la relación con el uso de ciclosporina (profiláctico o terapéutico) ya que prácticamente todos los pacientes de nuestra serie reciben dicho fármaco, en una u otra indicación. Estos datos se encuentran en la tabla 17.

Tabla 17. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de PRES.

CARACTERÍSTICAS		PRES	SIN PRES	P
Enfermedad de Base	Neoplásica	3 (2,7%)	108 (97,3%)	0,587
	No neoplásica	1 (1,5%)	66 (98,5%)	
Tipo TPH	Familiar idéntico	0 (0%)	45 (100,0%)	0,124
	Otros tipos	4 (3,0%)	129 (97,0%)	
Edad		7,2 (+/-1,8)	8,2(+/-5,6)	0,330
Tipo de TPH	Médula ósea	3 (3,4%)	84 (96,6%)	0,436
	Sangre periférica	0 (0%)	41 (100,0%)	
	Cordón umbilical	1 (2,4%)	41 (97,6%)	
Acondicionamiento	Mieloablativo	3 (2,5%)	115 (97,5%)	0,763
	Intensidad reducida	1 (1,8%)	54 (98,2%)	
TBI o radioterapia previa	Sí	2 (4,2%)	46 (95,8%)	0,322
	No	2 (1,5%)	128 (98,5%)	
Ciclosporina profilaxis	Sí	4 (2,6%)	149 (97,4%)	0,258
	No	0 (0%)	25 (100,0%)	
Metotrexate profilaxis	Sí	3 (5,5%)	52 (94,5%)	0,066
	No	1 (0,8%)	122 (99,2%)	
EICR aguda	Sí	4 (3,5%)	109 (96,5%)	0,055
	No	0 (0%)	65 (100,0%)	
EICR crónica	Sí	2 (7,4%)	25 (92,6%)	0,098
	No	2 (1,3%)	149 (98,7%)	
Tratamiento con corticoides	Sí	4 (3,3%)	116 (96,7%)	0,074
	No	0 (0%)	58 (100,0%)	
Tratamiento para EICR crónica	Sí	2 (8,3%)	22 (91,7%)	0,076
	No	2 (1,3%)	152 (98,7%)	
Reactivación CMV	Sí	1 (1,5%)	64 (98,5%)	0,619
	No	3 (2,7%)	110 (97,3%)	
Mortalidad	Vivos	2 (2,4%)	83 (97,6%)	0,844
	Fallecidos	2 (2,9%)	68 (97,1%)	

10.3.3. CEFALEA POR FÁRMACOS

Cuatro pacientes presentaron cefalea grave (entendida como duración más de 24 horas y necesidad de neuroimagen, que no muestra hallazgos). Los pacientes presentaban edades de 9,03 +/- 5,02 años y presentaron la cefalea a los 129 días de promedio desde el TPH (intervalo: 18-396 días).

Una paciente afecta de drepanocitosis fue trasplantada a los 14 años y 10 meses, bajo profilaxis frente EICR con ciclosporina y micofenolato. A los 18 días del TPH presentó cefalea en contexto de HTA y ante la sospecha de PRES u otra patología relacionada con ciclosporina se realizó RM que no mostró alteraciones y analítica que descartó hipomagnesemia. Evolucionó hacia EICR aguda leve que se trató con corticoides, y mejoró sin presentar EICR crónica. Perdió el implante a los 12 meses y está pendiente de segundo TPH.

El segundo paciente fue trasplantado con 4 años y 10 meses por LLA. Recibió acondicionamiento con ciclosporina y corticoides, y a los 63 días tras el TPH presentó cefalea grave e HTA. Se realizó neuroimagen que fue normal, y analítica sin hipomagnesemia. No presentó EICR aguda ni crónica. Falleció en su país de origen 8 meses después del TPH, de causa desconocida por pérdida de seguimiento.

El tercer paciente recibió TPH a los 12 años de edad por LLA en tercera remisión completa, bajo profilaxis para EICR con ciclosporina. Presentó cefalea e HTA intensa a los 2 meses del TPH, con neuroimagen normal, y en la analítica se detectaron niveles plasmáticos supraterapéuticos de ciclosporina por lo que se disminuyó dosis. Con esto presentó resolución del cuadro. Desarrolló EICR aguda leve por el que se añadió corticoterapia, y posteriormente también EICR crónica cutánea por la que continuaron corticoides durante un año más, a dosis bajas. Al año del TPH estando aún con corticoides presentó miopatía corticoidea.

La cuarta paciente fue sometida a TPH a los 4 años y 3 meses por un síndrome mielodisplásico, recibiendo profilaxis frente EICR con ciclosporina y corticoides. A los 10 días de la infusión de progenitores hematopoyéticos inició cefalea intensa asociada a HTA, por lo que se realizó un TC que fue normal. Se realizaron niveles plasmáticos de ciclosporina que estaban en rango terapéutico y se optimizó tratamiento antihipertensivo, con mejoría de la cefalea. A los 38 días presentó nuevo episodio de cefalea intensa con posterior convulsión generalizada y

encefalopatía y en el TC se observó importante hemorragia cerebral en fosa posterior, condicionando efecto masa e hidrocefalia supratentorial, y en la analítica, plaquetopenia. Falleció a los 2 meses del TPH tras adecuación del esfuerzo terapéutico por daño cerebral catastrófico. Esta paciente ha sido descrita en el apartado de complicaciones vasculares (10.2).

10.3.4. LEUCOENCEFALOPATÍA TÓXICA

En 40 TPH se administró TBI como parte de su acondicionamiento; además, en 55 se administró metotrexate como profilaxis o tratamiento frente EICR, pero de estos, sólo 27 recibieron conjuntamente TBI y metotrexate. Ninguno de estos pacientes presentó clínica compatible con leucoencefalopatía necrotizante.

Sólo una paciente, afecta de PNET torácico que había recibido múltiples pautas de quimioterapia y que finalmente se sometió a un aloTPH singénico con acondicionamiento mieloablativo, presentó parálisis facial central durante el acondicionamiento basado en fludarabina, y en la RM se observaron signos de leucoencefalopatía difusa que sugería ser de causa tóxica. El TPH transcurrió sin grandes incidencias, pero 3 meses tras el mismo falleció por recaída de la enfermedad de base con metástasis a nivel cerebral.

Hay que destacar que algunos de los pacientes fallecidos lo han hecho en UCIP, sedados y conectados a ventilación mecánica, y por tanto de difícil valoración neurológica en el momento del fallecimiento. De estos, en 14 (32%) se realizó neuroimagen (TC o RM) en la que no se observó patrón de leucoencefalopatía necrotizante. Del resto de pacientes fallecidos bajo sedación (29, que corresponde a un 68% del total) no disponemos de datos para confirmar o descartar la presencia de leucoencefalopatía, aunque antes de iniciar la sedación no presentaban síntomas compatibles y fallecieron por causas de otro tipo todas ellas conocidas.

10.3.5. ENCEFALOPATÍA TÓXICA

Dentro del grupo de pacientes que desarrollaron encefalopatía (n=8), la mayoría lo hicieron en contexto de fallo renal o hepático. Sólo un paciente presentó encefalopatía que se pudo catalogar de causa tóxica.

Se trata de un paciente de 16 años trasplantado por una LMA en primera remisión completa que recibió acondicionamiento mieloablativo con ciclofosfamida, busulfán, fludarabina, gammaglobulina antitimocítica y profilaxis EICR con ciclosporina, corticoides y depleción linfocítica con selección de células CD45RA+. Precisó, entre otros fármacos, lormetazepam como inductor del sueño. A los 19 días inició cuadro encefalopático que cedió días después de retirar lormetazepam. Sin embargo, unos días más tarde inició convulsiones y encefalopatía y tras realización de neuroimagen y estudio de LCR fue diagnosticado de encefalitis por *Toxoplasma* y VEB. A pesar de iniciar tratamiento antimicrobiano específico, entró en coma y falleció unos meses más tarde. La neuroimagen realizada en el momento de la encefalopatía tóxica fue normal, y patológica cuando se diagnosticó de encefalitis. Este paciente ha sido descrito previamente en el apartado de infecciones del SNC (10.1).

10.4. ENCEFALOPATÍA DE CAUSA METABÓLICA

En total hay 6 pacientes diagnosticados de encefalopatía, sea séptica, o por fracaso renal o hepático, con edades de $9,8 \pm 4,1$ años, y un promedio de 222 días (intervalo: 0-1124 días) desde el TPH. En el análisis estadístico mediante Chi cuadrado se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la aparición de encefalopatía y el acondicionamiento basado en TBI ($p=0,018$), la asociación de TBI y la administración de metotrexate ($p=0,041$) y en especial con la irradiación craneal previa (TBI o radioterapia previa al TPH) ($p=0,003$). También el tratamiento con meropenem mostró una asociación estadísticamente significativa ($p<0,001$). Además, se encontró una tendencia a la significación estadística entre la presencia de encefalopatía y la mortalidad ($p= 0,066$). Estos datos se encuentran en la tabla 18.

Tabla 18. Análisis de los factores de riesgo para la aparición de encefalopatía.

CARACTERÍSTICAS		ENCEFALOPATÍA	SIN ENCEF.	P
Enf. Base	Neoplásica	4 (3,6%)	107 (96,4%)	0,823
	No neoplásica	2 (3,0%)	65 (97,0%)	
Tipo TPH	Familiar idéntico	1 (2,2%)	44 (97,8%)	0,606
	Otros tipos	5 (3,8%)	128 (96,2%)	
Edad		9,8 (+/- 4,1)	8,2 (+/-5,6)	0,197
Fuente de TPH	Médula ósea	3(3,4%)	84 (96,6%)	0,815
	Sangre periférica	2 (4,9%)	39 (95,1%)	
	Cordón umbilical	1 (2,4%)	41 (97,6%)	
	Combinación	0 (0,0%)	8 (100,0%)	
Número TPH	1 solo TPH	4 (2,6%)	151 (97,4%)	0,188
	2 o 3 TPH	2 (8,7%)	21 (91,3%)	
Acondicionamiento	Mieloablativo	3 (2,5%)	115 (97,5%)	0,311
	Intensidad reducida	2 (3,6%)	53 (96,4%)	
	Sin acond.	1 (20,0%)	4 (80,0%)	
TBI	Sí	4 (10,0%)	36 (90,0%)	0,018
	No	2 (1,4%)	136 (98,6%)	
TBI o radioterapia previa	Sí	5 (10,4%)	43 (89,6%)	0,003
	No	1 (0,8%)	129 (99,2%)	
Busulfán	Sí	1 (1,4%)	68 (98,6%)	0,231
	No	5 (4,6%)	104 (95,4%)	
TBI + metotrexate	Sí	3 (11,1%)	24 (88,9%)	0,041
	No	3 (2,0%)	148 (98,0%)	
Reactivación CMV	Sí	3 (4,6%)	62 (95,4%)	0,493
	No	3 (2,7%)	110 (97,3%)	
Reactivación VEB	Sí	2 (8,3%)	22 (91,7%)	0,205
	No	4 (2,6%)	150 (97,4%)	
EICR aguda	Sí	4 (3,5%)	109 (96,5%)	0,868
	No	2 (3,1%)	63 (96,9%)	

EICR crónica	Sí	2 (7,4%)	25 (92,6%)	0,259
	No	4 (2,6%)	147 (97,4%)	
Tratamiento EICR crónica	Sí	2 (8,3%)	22 (91,7%)	0,205
	No	4 (2,6%)	150 (97,4%)	
Profilaxis con metronidazol	Sí	6 (4,2%)	137 (95,8%)	0,102
	No	0 (0%)	35 (100,0%)	
Tratamiento con meropenem	Sí	6 (9,4%)	58 (90,6%)	<0,001
	No	0 (0,0%)	114 (100,0%)	
Mortalidad	Vivos	1 (1,1%)	92 (98,9%)	0,066
	Fallecidos	5 (5,9%)	80 (94,1%)	

10.5. COMPLICACIONES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

En este grupo se incluyen todos los pacientes que sufrieron alguna alteración en el sistema nervioso periférico, independientemente de su causa, sea tóxica, infecciosa o de otro tipo. El motivo de dicha clasificación es que el diagnóstico es eminentemente clínico y, en algunos casos, confirmado mediante neurofisiología, pero no disponemos de pruebas para confirmar su causa; además en muchos pacientes se presuponen causas múltiples. Esto, por otro lado, es acorde a lo encontrado en bibliografía, donde en la mayoría de series publicadas tanto de adultos como de niños estas complicaciones se clasifican aparte, independientemente de su etiología.

En total, se han encontrado 19 complicaciones de este tipo, que afectaron a 18 pacientes, con edad promedio de $9,64 \pm 4,24$ años. El inicio de la sintomatología ocurrió con un promedio de 211 días desde el TPH (± 360 días).

Se trata por tanto del grupo más numeroso en nuestra serie. Un paciente sufrió 2 complicaciones de este tipo, una neuropatía en contexto de hipomagnesemia y una neuropatía trigeminal por herpes zóster. Es posible que hayamos perdido algún caso, especialmente en los pacientes más graves, ingresados en UCI y bajo sedación, que haya impedido una correcta valoración de los síntomas.

Las características de los pacientes y sus tratamientos recibidos se encuentran en la tabla siguiente (tabla 19).

Tabla 19. Características de los pacientes con complicaciones sobre el SNP.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES			Nº	PORCENTAJE
			PACIENTES	
Sexo	Varones		5	27,7%
	Mujeres		13	72,2%
Enfermedad de base	Enfermedades neoplásicas	LLA	8	44,4%
		LMA	3	16,6%
		Tumor sólido	1	5,5%
	Inmunodeficiencia		4	22,2%
	Linfocitosis hemofagocítica		1	5,5%
	Metabopatía		1	5,5%
Tipo de TPH	Familiar HLA-idéntico		5	27,7%
	Otros tipos		13	72,2%
Fuente de stem cells	Médula ósea		7	38,8%
	Sangre periférica		6	33,3%
	Sangre de cordón umbilical		5	27,7%
Segundo TPH			3	16,6%
Acondicionamiento	Mieloablativo	Basado en busulfán	9	50,0%
		Basado en TBI	6	33,3%
	Intensidad reducida		3	16,6%
Depleción linfocítica	Seroterapia	Alemtuzumab	2	11,1%
		ATG	9	50,0%
	Depleción ex vivo		0	0%
Profilaxis y/o tratamiento inmunosupresor	Ciclosporina		13	72,2%
	Tacrolimus		3	16,6%
	Metotrexate		7	38,8%
	Micofenolato		4	22,2%
	Corticoides		16	88,8%

Complicaciones no neurológicas	EICR aguda	Leve (grados I-II)	9	50,0%
		Grave (grados III-IV)	4	22,2%
	Síndrome del implante		4	22,2%
	EICR crónica	Localizada	4	22,2%
		Extensa	4	22,2%
Reactivación viral	CMV		6	33,3%
	VEB		3	16,6%
	VHH6		0	0%

De los 12 pacientes con procesos neoplásicos, 7 no fueron trasplantados en primera remisión completa (se encontraban en recaída o en segunda o tercera remisión completa en el momento del TPH).

Respecto al acondicionamiento, en 6 pacientes fue basado en TBI y en 9 basado en busulfán. De los 6 pacientes que recibieron TBI, 5 fue a altas dosis (> 10 Gy). Contando los pacientes que habían recibido radioterapia previa al TPH, hubo 8 pacientes que recibieron algún tipo de irradiación craneal. Además, de estos pacientes, 4 recibieron irradiación asociada a metotrexate.

Analizando las complicaciones sufridas, se encontraron 11 casos de neuropatía y 8 casos de miopatía.

En referencia a la posible etiología de las 11 neuropatías, en los 6 primeros pacientes se identificó hipomagnesemia en contexto de tratamiento con ciclosporina en el momento del debut de la sintomatología; un séptimo paciente sufrió afectación neuropática con dolor y debilidad de extremidades inferiores asociado a tratamiento con tacrolimus; el octavo paciente fue diagnosticado de neuropatía periférica crónica secundaria a EICR crónica; al noveno paciente se le atribuyó su neuropatía al tratamiento quimioterápico que había recibido en el acondicionamiento (ciclofosfamida); el décimo paciente presentó neuropatía secundaria a infección y en el último niño no se encontró causa.

De estos 11 pacientes con neuropatía, 1 requirió ingreso en cuidados intensivos por este motivo, debido al desarrollo de una tetraparesia flácida que se resolvió al retirar ciclosporina; el resto de neuropatías se consideraron leves.

Respecto a la etiología de la afectación miopática, ésta se diagnosticó en 8 pacientes, todos ellos bajo tratamiento corticoideo crónico, y ninguno fue grave.

Los pacientes ingresados en UCI que han presentado clínica de debilidad muscular tras el ingreso, que podría atribuirse a polineuropatía del paciente crítico o al propio encamamiento, no han sido incluidos si tras el alta de UCI han experimentado una evolución favorable en las semanas siguientes, con tratamiento rehabilitador y sin precisar ningún cambio en el tratamiento farmacológico que llevaban.

La media de tiempo desde el TPH hasta la aparición de la complicación fue de 208 (\pm 473) días para las neuropatías y 216 (\pm 161) días para las miopatías. Diez niños sufrieron clínica en los primeros 100 días de tratamiento y 8 más allá de los 100 días, una paciente incluso llegó a los 4 años (1461 días).

Actualmente de los 18 niños con afectación del SNP, 13 siguen vivos. De los 5 niños fallecidos, sólo 1 lo hizo en los primeros 100 días post-TPH y el resto fallecieron antes del año postTPH. Dos pacientes se encuentran actualmente en recaída de su enfermedad.

A nivel de secuelas, de los 13 supervivientes, 4 niños presentan secuelas motoras en la actualidad, 3 sufren dolor crónico y 6 están asintomáticos.

En el análisis estadístico mediante Chi cuadrado se ha encontrado una relación estadísticamente significativa con el régimen de acondicionamiento mieloablativo ($p=0,043$), la presencia de EICR crónica ($p=0,001$) y el tratamiento inmunosupresor crónico ($p=0,001$) (tabla 20).

Tabla 20. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de CN sobre SNP.

CARACTERÍSTICAS		ALT. SNP	SIN ALT.SNP	P
Tipo TPH	Familiar idéntico	5 (11,1%)	40 (88,9%)	0,799
	Otros tipos	13 (9,8%)	120 (90,2%)	
EDAD (años)		9,6 (+/-4,2)	8.0 (+/- 5,6)	0,161
Tipo de TPH	Médula ósea	7 (8%)	80 (92%)	0,376
	Sangre periférica	6 (14,6%)	35 (86,4%)	
	Cordón umbilical	5 (11,9%)	37 (88,1%)	
Enf. Base	Neoplásica	12(10,8%)	99 (89,2%)	0,689
	No neoplásica	6 (9%)	61 (91%)	
Acondicionamiento	Mieloablatoivo	15 (12,7%)	103 (77,3%)	0,043
	Intensidad reducida	2 (3,6%)	53 (96,4%)	
TBI o radioterapia previa	Sí	8 (16,7%)	40 (83,3%)	0,092
	No	10 (7,7%)	120 (92,3%)	
EICR aguda	Sí	13 (11,5%)	100 (88,5%)	0,408
	No	5 (7,7%)	60 (92,3%)	
Grado EICR aguda	Leve (I-II)	9 (11,8%)	67 (88,2%)	0,871
	Grave (III-IV)	4 (10,8%)	33 (89,2%)	
EICR crónica	Sí	8 (29,6%)	19 (70,4%)	0,001
	No	10 (6,6%)	141(93,4%)	
Extensión EICR crónica	Localizado	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0,901
	Extenso	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
Tratamiento EICR crónica	Sí	8 (33,3%)	16 (66,7%)	0,001
	No	10 (6,5%)	144 (93,5%)	
Reactivación CMV	Sí	6 (9,2%)	59 (90,8%)	0,766
	No	12 (10,6%)	101 (89,4%)	
Mortalidad	Vivos	10 (11,8%)	75 (88,2%)	0,327
	Fallecidos	5 (7,1%)	65 (92,9%)	

Dado que se trata de un estudio exploratorio, se realizó análisis multivariado mediante regresión logística, a pesar de tratarse de una serie con un número bajo de pacientes (aun así, la mayoría de series publicadas presentan un número aún menor); mediante este análisis, se encontró que el uso de tratamiento inmunosupresor crónico fue factor de riesgo independiente para el desarrollo de

complicaciones sobre el SNP (*Odds Ratio* 8,8, intervalo de confianza 2,84 - 27,08, $p < 0,001$).

10.6. RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD DE BASE SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En total hubo 3 pacientes que presentaron clínica neurológica tras el TPH que fue consecuencia de una recaída de su enfermedad neoplásica sobre el sistema nervioso central.

La primera paciente era una niña de 7 años afectada de PNET torácico con metástasis pulmonares recidivantes tras cirugía por lo que se decidió realizar quimioterapia intensiva seguida de TPH singénico. A los 2 meses del TPH debutó con cefalea intensa, ataxia y anisocoria y en la neuroimagen urgente se detectaron lesiones cerebrales compatibles con metástasis, con efecto masa e hidrocefalia tricameral obstructiva. La paciente no era tributaria de ningún tratamiento, inició encefalopatía progresiva hasta el coma y fue éxitus en las siguientes 24 horas.

La segunda paciente era una niña de 23 meses afectada de LAM en recaída tras TPH que inició cefalea seguida en los días siguientes de inestabilidad a la marcha, irritabilidad y disfagia. En el TC urgente se observó engrosamiento e hiperdensidad subdural y en el análisis de LCR se detectó pleocitosis que correspondía a blastos. La paciente entró en programa de atención paliativa y fue éxitus 2 semanas después.

El tercer paciente era un niño de 11 años con antecedente de LLA-B CALLA+ con afectación en SNC al debut, sometido a TPH, que 1 año y 5 meses después presentó cefalea de varios días de evolución, asociado a ptosis palpebral y estrabismo convergente. Se realizó punción lumbar con análisis de LCR que mostró pleocitosis con blastos. El paciente dado que presentó recaída en SNC tras TPH fue sometido a tratamiento con CART-19 en junio 2019 tras lo que se mantiene en remisión hasta la actualidad.

Además, hubo una niña afectada de LMA, trasplantada a los 6 años, que a los 33 meses del TPH debutó con un infarto maligno de ACM y falleció por causa de la hipertensión endocraneal. En la analítica realizada presentaba blastos

confirmándose recaída de su leucemia. Se deduce que la hiperleucocitosis que presentaba en ese momento fue la causa de la obstrucción vascular responsable del ictus. Esta paciente ha sido descrita e incluida en la serie como afecta de patología vascular (apartado 10.2).

11. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

11.1. PACIENTES FALLECIDOS

Actualmente de los 155 pacientes 85 pacientes siguen vivos y 70 han fallecido, lo que supone una supervivencia del 54,8%.

De los 70 pacientes que han sido éxitos, 60 han fallecido tras un primer TPH (38,7% de los pacientes sometidos a un único TPH) y 10 pacientes fallecieron tras un segundo o tercer TPH (42% de los pacientes que se sometieron a 2 TPH y el 100% de los pacientes que se sometieron a 3, respectivamente).

La causa principal del éxitus se detalla en la tabla siguiente (tabla 21).

Tabla 21. Causa principal de éxitus.

CAUSA	Nº PACIENTES (% total éxitus)
Recaída o progresión de enfermedad de base	17 (24,2%)
Causa relacionada con TPH:	50 (71,0%)
EICR aguda	14 (20,0%)
Infección / sepsis	21 (30,0%)
Hemorragia / shock hemorrágico	5 (7,1%)
Neumonitis intersticial	1 (1,4%)
Sd. Obstrucción sinusoidal	4 (5,7%)
Sd. Linfoproliferativo por VEB	2 (2,8%)
Sd. Hemofagocítico	1 (1,4%)
Insuficiencia cardíaca	1 (1,4%)
Microangiopatía trombótica	1 (1,4%)
Infarto cerebral masivo	1 (1,4%)
Otras	
Paludismo (3 años post-TPH)	1 (1,4%)
Desconocida	2 (2,8%)

De los 50 pacientes que han fallecido por causas relacionadas con el TPH, 30 lo han hecho en los primeros 100 días (mortalidad relacionada con el TPH precoz 19,3% de la serie).

La supervivencia acumulada durante el seguimiento de nuestros pacientes (hasta 16 años) es de 0.350 ± 0.146 , como se refleja en la figura 11.

De todas formas, cabe destacar que de los pacientes que fueron éxitos, 43 fallecieron en la UCI, conectados a ventilación mecánica y bajo sedación, lo que impidió una correcta valoración neurológica por lo que no podemos descartar si presentaron alguna complicación neurológica en estas fases finales de la vida. De estos 43, sin embargo, hay 14 a los que se les realizó neuroimagen que fue normal, y todos ellos fueron explorados mediante doppler transcraneal en algún momento del ingreso, con lo que se descartó hipertensión endocraneal o fenómenos isquémicos.

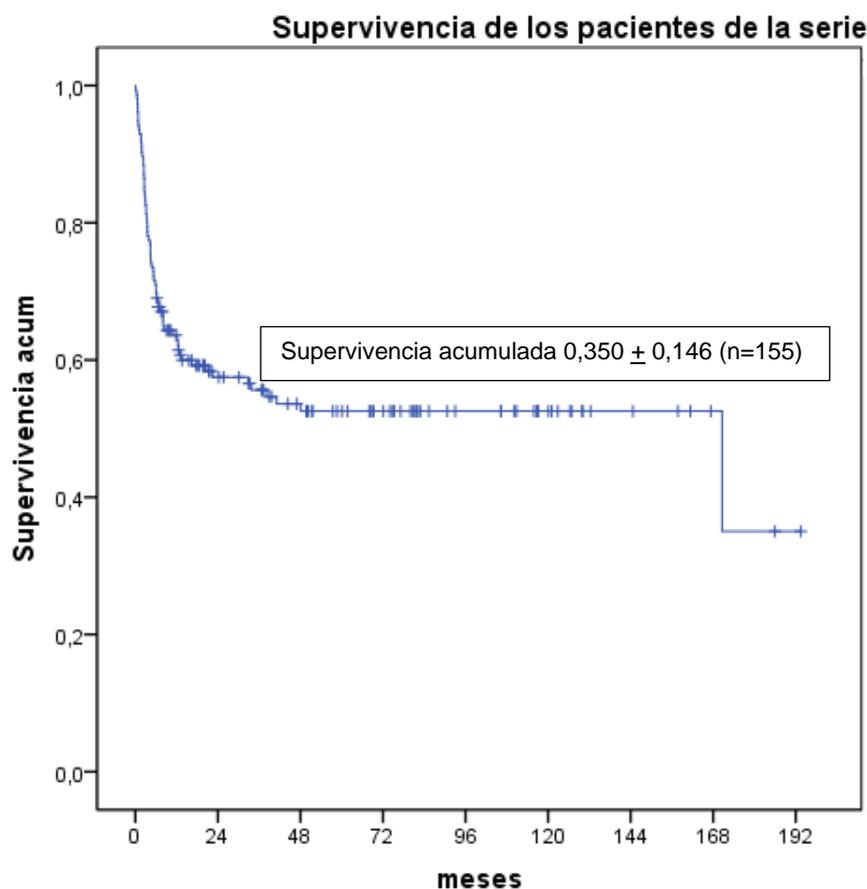


Figura 11. Supervivencia global de los pacientes sometidos a TPH.

Además, la supervivencia también disminuyó significativamente ante la presencia de complicaciones neurológicas ($p=0,030$), como se observa en la figura 12.

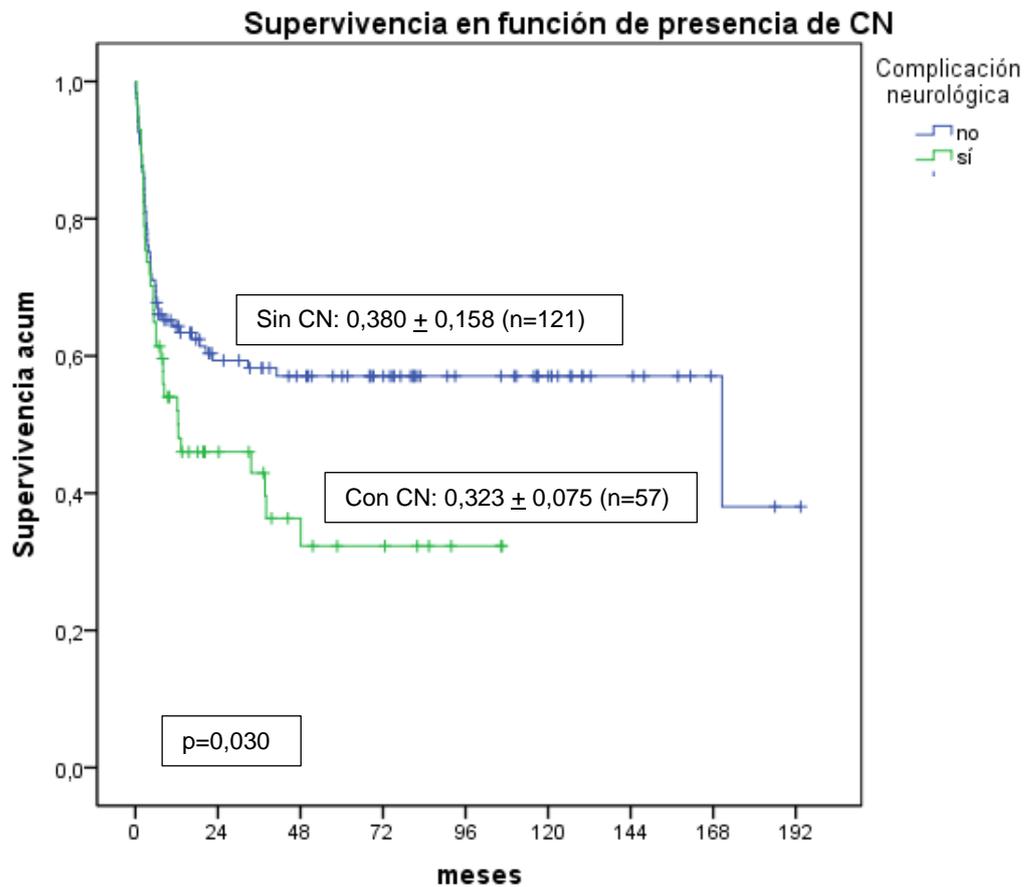


Figura 12. Supervivencia relacionada con la aparición de complicaciones neurológicas.

La supervivencia de los pacientes de nuestra serie sin complicaciones neurológicas a los 120 meses de seguimiento fue de $0,571 \pm 0,047$, claramente superior a la supervivencia de los pacientes con complicaciones neurológicas. En cambio, si alargamos el seguimiento, la supervivencia tiende a acercarse entre los afectados por CN y los que no, debido a mortalidad más allá de los 10 años de algunos pacientes, aunque la diferencia sigue siendo estadísticamente significativa.

También, dentro del grupo de pacientes que sufrieron alguna complicación neurológica, la mortalidad fue mayor en los pacientes con complicaciones graves ($p=0,008$), como se refleja en la figura 13.

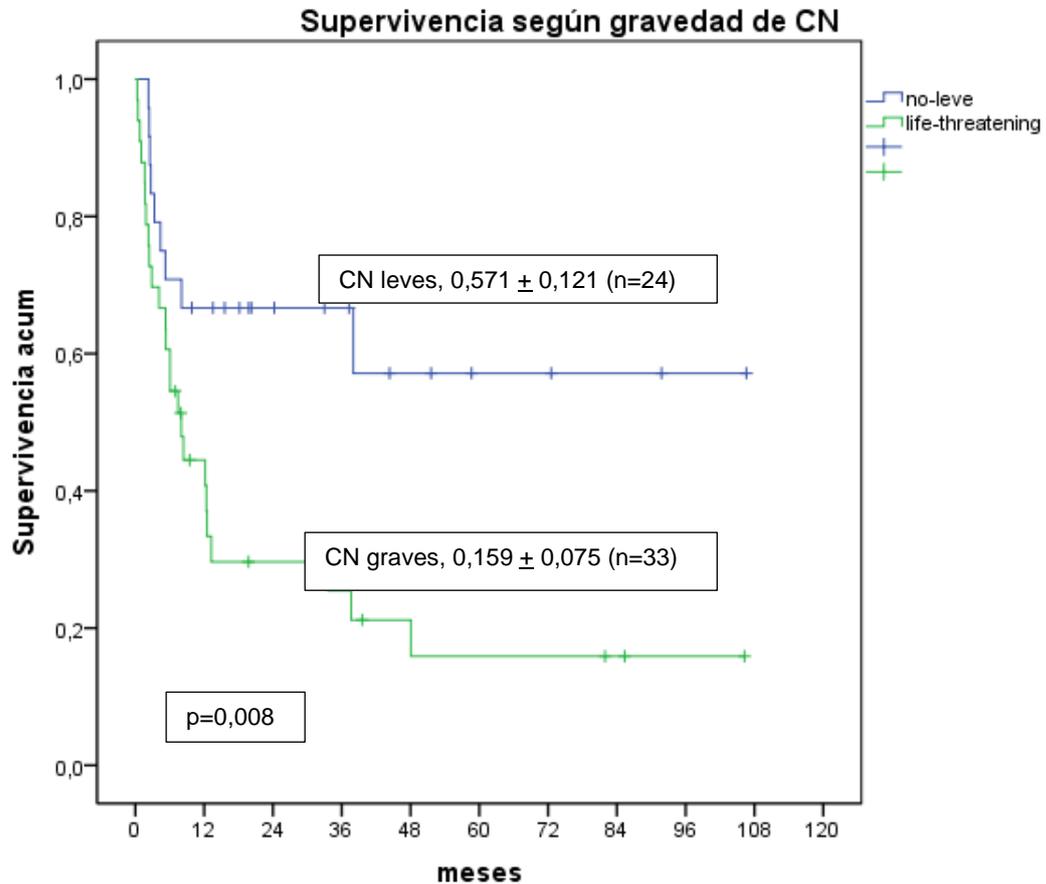


Figura 13. Supervivencia en función de la gravedad de la CN.

Además, la supervivencia también varió de forma significativa según el tipo de complicación neurológica (likelihood ratio, $p=0,004$). Para este cálculo, en los pacientes con 2 complicaciones neurológicas, hemos elegido la más grave. Estos datos se reflejan en la figura 14.

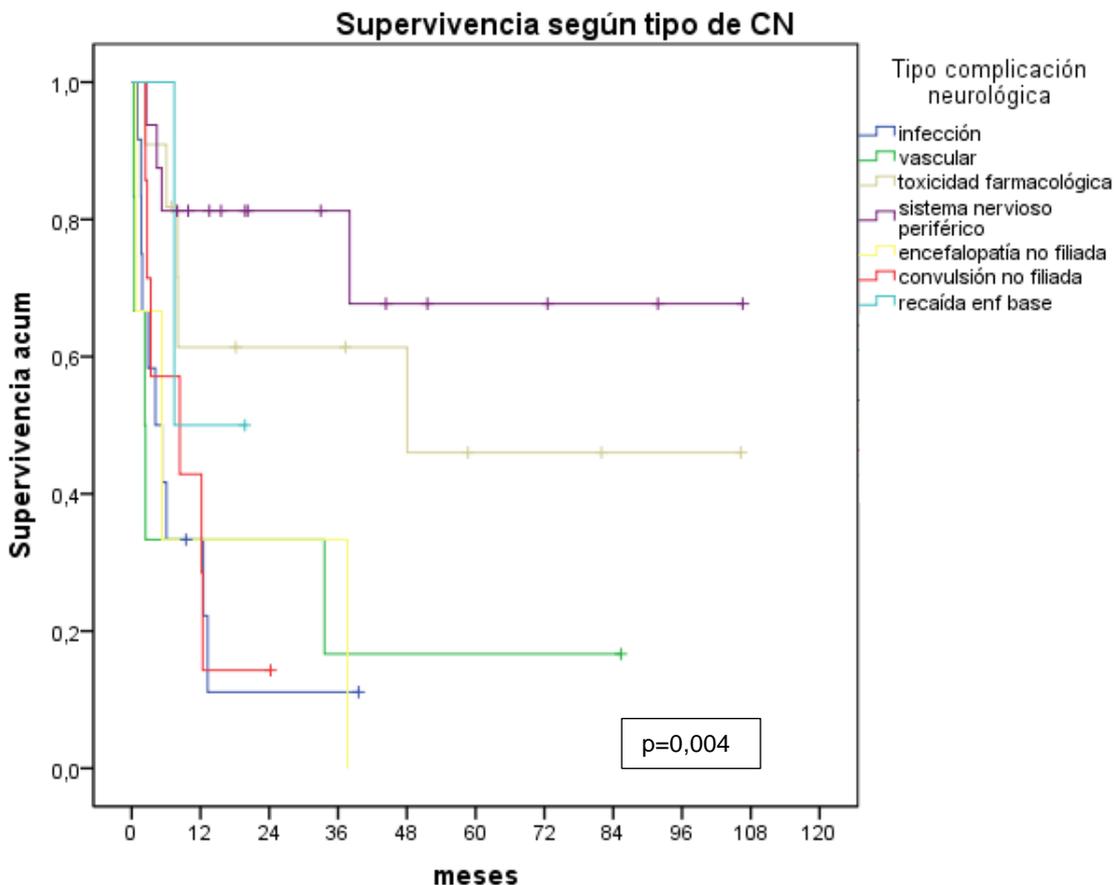


Figura 14. Supervivencia en función del tipo de CN:

Afectación de SNP: $0,677 \pm 0,148$ (n=16)

Recaída de enfermedad de base: $0,500 \pm 0,354$ (n=2).

Toxicidad farmacológica: $0,460 \pm 0,175$ (n=11).

Patología vascular: $0,167 \pm 0,152$ (n=6).

Convulsión no filiada: $0,143 \pm 0,132$ (n=7).

Infección de SNC: $0,111 \pm 0,101$ (n=12).

Encefalopatía no filiada: $0,000 \pm 0,000$ (n=3).

11.2. PACIENTES QUE HAN SOBREVIVIDO

De los 85 pacientes que han sobrevivido hasta la actualidad, 22 presentan secuelas neurológicas (25,8%):

- 6 pacientes presentan secuelas motrices \pm sensoriales
- 7 pacientes sufren algún tipo de trastorno del aprendizaje
- 3 pacientes presentan discapacidad intelectual global
- 3 pacientes presentan retraso psicomotor
- 2 pacientes han sido diagnosticados de autismo
- 1 paciente muestra un trastorno mnésico grave con trastorno de conducta y epilepsia

Para su diagnóstico, se ha realizado anamnesis y exploración neurológica en todos ellos y en 7 se ha realizado estudio neuropsicológico adaptado a su edad. Cabe mencionar que en todos ellos hay por lo menos 12 meses de seguimiento tras el TPH.

Se han estudiado factores como fármacos en el acondicionamiento y complicaciones neurológicas y su relación con el desarrollo de secuelas neurológicas. Sin embargo, ninguno de estos factores ha demostrado asociación estadísticamente significativa con el desarrollo posterior de secuelas a nivel neurológico, como se describe en la tabla 22.

Por este motivo, no podemos descartar que, en especial los pacientes con retraso psicomotor o autismo, tuvieran alguna patología genética o algún otro factor predisponente al desarrollo de dichos trastornos, más allá de los factores relacionados con el TPH, en especial en los niños trasplantados a edades muy precoces.

Tabla 22. Características de los pacientes que presentaron secuelas neurológicas.

CARACTERÍSTICAS		SECUELAS	NO SEC.	p
Enf. Base	Neoplásica	9 (19,6%)	27 (69,2%)	0,293
	No neoplásica	12 (30,8%)	37 (80,4%)	
Tipo TPH	Familiar idéntico	6 (17,6%)	28 (82,4%)	0,293
	Otros tipos	16 (27,1%)	43 (72,9%)	
Acondicionamiento	Mieloablativo	13 (21,0%)	49 (79,0%)	0,351
	Intensidad reducida	8 (27,6%)	21 (72,4%)	
TBI o radioterapia previa	Sí	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0,651
	No	17 (22,7%)	58 (77,3%)	
Busulfán	Sí	8 (20,5%)	31 (79,5%)	0,542
	No	14 (25,9%)	40 (74,1%)	
Sd. implante	Sí	3 (20,0%)	12 (80,0%)	0,712
	No	19 (24,4%)	59 (75,6%)	
Reactivación CMV	Sí	6 (22,2%)	21 (77,8%)	0,834
	No	16 (24,2%)	50 (75,8%)	
EICR aguda	Sí	17 (26,6%)	47 (73,4%)	0,317
	No	5 (17,2%)	24 (82,8%)	
Grado EICR aguda	Leve (I-II)	13 (25,5%)	38 (74,5%)	0,704
	Grave (III-IV)	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
EICR crónica	Sí	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0,651
	No	17 (22,7%)	58 (77,3%)	
Tratamiento EICR crónica	Sí	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0,767
	No	18 (23,1%)	60 (76,9%)	

12. DISCUSIÓN

12.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

Nuestra casuística comprende 66 complicaciones neurológicas (CN) en 57 trasplantes de un total de 178, lo que nos da una prevalencia de 32,02%. Si contamos cuántos pacientes han sufrido complicaciones, encontramos 50 pacientes del total de 155 lo que nos da una cifra similar, 32,25% (algunos pacientes sufrieron más de una complicación, y algunos recibieron más de un trasplante).

Si clasificamos las complicaciones neurológicas en función del período en el que aparecen, encontramos que un 37,8% de las mismas sucedieron en el período preimplante (de 0 a 30 días postrasplante), un 24,2% en el período post-implante precoz (30-100 días) y un 37,8% en el período post-implante tardío (a partir del día 100 postTPH).

En la bibliografía encontramos pocas series pediátricas para comparar estos resultados. Las series con pacientes adultos refieren una prevalencia de CN en 11-59% de los pacientes, y de hasta el 90% en estudios realizados a partir de necropsias (85). Sin embargo, parece que la prevalencia de CN en las series pediátricas es algo menor.

La serie de Uckan de 113 pacientes pediátricos del año 2005 describe CN graves en 11 niños (9,7%), pero sólo estudió las complicaciones que motivaron ingreso en UCI (51). En otra serie, también de 2005, del Hospital de Karolinska, se encontraron un 13% de CN en un total de 144 niños, pero sólo se estudiaron las complicaciones sobre el sistema nervioso central (75). Azik, en el año 2014, describió 11 niños con CN de un total de 89 pacientes sometidos a aloTPH, pero a diferencia de nuestra serie todos fueron realizados a partir de donantes emparentados (12,4%) (20).

Otros estudios han analizado complicaciones neurológicas en niños sometidos a trasplante, pero incluyen tanto auto como alotrasplantes, y encuentran complicaciones neurológicas entre 13 y 24% de los niños (6,19,21,44).

Respecto a la edad, el 54% de nuestros pacientes afectados de CN tenían una edad entre 1 y 9 años, y sólo el 10% eran menores de esa edad. En las series publicadas, la edad en la que aparecen más frecuentemente complicaciones es muy variable:

en un estudio realizado por Martínez-Cayuelas con niños afectos de leucemia, las complicaciones neurológicas parecían más frecuentes en los pacientes más pequeños (menores de 6 años) (25), que además son los que tenían mayor probabilidad de tener neuroimagen realizada (55). Sin embargo, Uckan en su serie de 2005 encuentra que los niños con complicaciones neurológicas eran más probablemente mayores, y además tenían mayores grados de EICR, tenían LMA como enfermedad de base o habían recibido sangre de cordón como fuente de PH (51).

En nuestra serie, sólo un 25% de los TPH fueron realizados a partir de donante familiar HLA-idéntico. En cambio, en las series de pacientes pediátricos que describen alteraciones neurológicas en la literatura previa, este porcentaje es mucho mayor, debido a que en muchos centros la mayoría de TPH que se realizan son a partir de este tipo de donante (20,51,75). En publicaciones previas, tanto referentes a pacientes pediátricos como adultos, la mayor morbilidad se asocia al aloTPH y en especial a los procedentes de donantes no emparentados no HLA-idénticos, por presentar mayor riesgo de EICR, mayor necesidad de fármacos neurotóxicos y reconstitución inmune más tardía (9,44). Por tanto, en los TPH realizados a partir de donante no familiar o bien de donante familiar no idéntico, es previsible que las complicaciones neurológicas también sean más frecuentes, y estos son precisamente los tipos de TPH predominantes en nuestra serie.

En la bibliografía se reportan complicaciones neurológicas sobre todo en contexto de acondicionamientos mieloablativos, sin embargo en los de intensidad reducida también pueden observarse (52). En nuestra serie, el tipo de acondicionamiento no es significativo para el desarrollo de complicaciones neurológicas, como se observa en la tabla 5.

12.2. TIPO DE COMPLICACIÓN NEUROLÓGICA

En nuestra serie, los tipos de CN más frecuentes fueron la afectación de sistema nervioso periférico en el 12,2% de los pacientes, seguido de toxicidad farmacológica en el 9% e infecciones de sistema nervioso central en el 7,7% del total de niños. En la literatura hay grandes series de pacientes que estudien los diferentes tipos de complicaciones neurológicas, pero sin embargo son pocas las que estudian el paciente pediátrico.

En la serie de Uckan del 2005 que incluye sólo CN graves, se diagnostican 3 eventos vasculares, 2 infecciones de SNC y 6 encefalopatías tóxicas (51). En cambio, en la serie de Azik del 2014, la CN más frecuente fue PRES en 5 niños, y el resto de complicaciones se encontraron en 1 solo paciente: convulsiones por busulfán, toxicidad por loracepam, hemorragia cerebral por plaquetopenia e HTA, trombosis de senos venosos cerebrales y accidente isquémico transitorio durante sesión de fotoféresis extracorpórea (20). En adultos, parece que las complicaciones más frecuentemente observadas son la encefalopatía metabólica y las infecciones del SNC (9,211).

En series de adultos, se ha observado que, en algunos pacientes, ya existe afectación neurológica previa al TPH (212). Se describen tanto déficits cognitivos globales como alteraciones neuropsicológicas focales, secundarias a enfermedades de base, por irradiación o quimioterapia pre-TPH, infecciones oportunistas o hemorragia intracraneal. En algunas series se ha demostrado empeoramiento posterior mientras que en otros se mantiene estable tras el TPH (50,213–216). Es por ello que algunos protocolos incluyen, como parte del estudio pre-trasplante, una exploración neurológica y un TC craneal, aunque su utilidad real es discutible (19), ya que por el momento no hay protocolos que varíen su tratamiento en función de la afectación neurológica previa del paciente. En pacientes con afectación neurológica previa, tratamientos neurotóxicos intensos previos al TPH, irradiación sobre SNC y trastornos con elevado riesgo de neurotoxicidad a largo plazo, algunos autores aconsejan que se debería realizar una exploración neurológica exhaustiva, y valorar pruebas como el EEG previo al

TPH, para poder determinar el grado de daño preexistente e identificar cambios durante el tratamiento. Se podría considerar también el uso de RM previa, en especial cuando han recibido radioterapia craneal, quimioterapia intratecal o bien tienen antecedente de infecciones previas en el SNC (48). Sin embargo, no se ha demostrado que los pacientes que han sufrido complicaciones neurológicas previas al TPH tengan mayor riesgo de desarrollar otras durante el TPH (59). Finalmente, cabe tener en cuenta que no se han encontrado estudios similares sobre afectación cognitiva pre-trasplante en población pediátrica. En nuestra serie todos los pacientes fueron evaluados clínicamente, y en los pacientes con enfermedad con posible afectación neurológica se realizó neuroimagen. Se descartaron para este estudio todos los pacientes con afectación neurológica previa, para evitar que la sintomatología previa pudiera dificultar la valoración de las complicaciones o las secuelas que pudieran aparecer. Aún así, debido a la corta edad de muchos de nuestros pacientes en el momento del TPH, no se puede descartar que presentaran algún trastorno tipo discapacidad intelectual o trastorno del espectro del autismo, aún no diagnosticados.

Con el objetivo de establecer un algoritmo diagnóstico de las complicaciones neurológicas en los pacientes sometidos a TPH, hemos querido averiguar si las complicaciones neurológicas difieren en el momento de aparición. Hemos encontrado que, solamente dentro de los primeros 100 días, las complicaciones sobre el SNC difieren en el inicio de la clínica, siendo las infecciones las que pueden aparecer más precozmente (promedio de 17 días) y la recaída de la enfermedad de base sobre el SNC las más tardías (promedio de 72 días). En nuestra serie las complicaciones sobre el SNP aparecen a lo largo de las distintas fases del TPH, incluso años después del TPH en pacientes con EICR crónica y tratamiento inmunosupresor prolongado. Los niños que reciben corticoides están en riesgo de desarrollar miopatías y los que reciben inhibidores de calcineurina, especialmente ciclosporina, de desarrollar neuropatías. No hemos encontrado series pediátricas que confirmen o rechacen nuestros resultados.

12.3. FACTORES DE RIESGO

Varios estudios han intentado analizar posibles factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas en pacientes sometidos a TPH. Dado que las series de pacientes tienen características diferentes, también lo son algunos de los factores asociados, pero aun así hay una serie de factores de riesgo que son comunes en la mayoría de publicaciones previas: la EICR y en especial los grados severos de EICR aguda (grados III y IV), el tipo de TPH (aloTPH da mayor riesgo que autoTPH) y el tratamiento con TBI (19).

En nuestro estudio, se ha encontrado relación entre el desarrollo de complicaciones neurológicas en general y los siguientes factores: la edad del paciente en el momento del TPH ($p=0,042$), el uso de TBI como parte del acondicionamiento ($p=0,050$) y en especial la irradiación craneal previa (bien sea la TBI, bien sea la radioterapia previa al proceso de TPH) ($p=0,007$), la depleción linfocítica mediante selección de células CD45RA+ ($p=0,011$), la aparición de síndrome del implante ($p=0,032$), el uso de micofenolato mofetilo a dosis de tratamiento ($p=0,043$), el desarrollo de EICR crónica ($p=0,020$), la extensión de la EICR crónica ($p=0,032$) y el tratamiento inmunosupresor crónico ($p=0,005$), así como la reactivación del CMV ($p=0,040$), y del VEB ($p=0,049$).

Algunos factores que hemos encontrado no hemos visto que estuvieran descritos en la literatura previa, en especial la presencia de síndrome del implante, el uso de micofenolato mofetilo para el tratamiento de la EICR y la depleción linfocítica mediante selección de células CD45RA+. Sin embargo, tanto la depleción linfocítica como el síndrome del implante se han visto descritos como factores de riesgo para el desarrollo de encefalitis por VHH6, y el uso crónico de micofenolato mofetilo, con las infecciones y reactivaciones de CMV (217–220).

Otras series, además de la nuestra, apuntan también a la irradiación craneal como importante factor de riesgo para el desarrollo de CN. En una serie de 302 pacientes se demostró que TBI a dosis de 1200 cGy o superiores era un factor de riesgo independiente para desarrollar complicaciones de SNC en los primeros 100 días post-TPH (221). Sin embargo, no hemos encontrado ninguna serie que estudie la

relación entre complicaciones neurológicas y la irradiación craneal previa al TPH, únicamente estudian la asociación con TBI. En nuestro caso, pensando que cualquier irradiación sobre el neuroeje podría ser dañina y predisponer a la aparición de complicaciones neurológicas, incluso la irradiación administrada años antes del TPH, decidimos analizar no sólo el uso de TBI sino también la irradiación craneal administrada previamente. El resultado es que parece que la asociación es estadísticamente más significativa si el factor a estudiar es la irradiación en general, incluyendo la TBI y también la irradiación craneal previa al proceso del TPH (0,050 vs 0,007). Además, la irradiación craneal en general fue factor de riesgo independiente en el estudio mediante regresión logística.

La presencia de EICR crónica también se ha descrito en otras series pediátricas (16,21,78). Sin embargo, la presencia de EICR aguda, que en varias series apuntan como posible factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas, en nuestro estudio no es significativa, ni siquiera los grados más graves en comparación con los grados leves.

Un estudio sobre un grupo de niños sometidos a TPH, que los clasificaba en riesgo estándar o alto riesgo, en función de una serie de factores de riesgo relacionados con la enfermedad de base, encontró que los niños que presentaban CN pertenecían al grupo de los niños de alto riesgo, mientras que ninguno de los niños del grupo de riesgo estándar presentó ninguna complicación neurológica grave. Los niños del grupo de alto riesgo tenían 2 o más de los siguientes factores: leucemia que no estuviera en remisión completa, historia de múltiples transfusiones en la anemia aplásica, pacientes talasémicos de clase III o enfermedad de base en estadio avanzado (51). En nuestra serie no hemos encontrado mayor riesgo de complicaciones neurológicas en función de la patología hematológica de base, ni tampoco en función de si el paciente estaba o no en remisión completa de su enfermedad neoplásica de base.

12.4. DIAGNÓSTICO

A pesar de que son varias las patologías neurológicas a descartar en el contexto del TPH, los síntomas son inespecíficos: básicamente, a nivel de sistema nervioso central se describen grados variables de alteración de consciencia, cefalea o crisis. Por tanto, es importante una correcta anamnesis del episodio y los antecedentes del paciente, y nos bastará la exploración física, la RM cerebral y el análisis de LCR para diagnosticar a la mayoría de pacientes (44).

A nivel de diagnóstico, cabe destacar la neuroimagen como una de las pruebas más accesibles y que aportan más información en este tipo de patologías. En un estudio con 543 pacientes, se realizó neuroimagen en 128 (24%), de los cuales 43 mostraron alteraciones estructurales (32% de los pacientes que tuvieron neuroimagen). La indicación fue: encefalopatía o confusión, cefalea, déficits neurológicos focales, crisis, trauma o caídas, y otros como fiebre o sepsis (55).

En nuestra casuística, hemos realizado 46 RM cerebrales en los 66 eventos neurológicos que hemos encontrado (69,7%), que han evidenciado alteraciones específicas (diagnósticas de la complicación) en el 54,3% del total de RM realizadas, inespecíficas en 13% y 32% no han mostrado ninguna alteración.

A pesar de que la RM es superior al TC para estudiar la encefalopatía, crisis, confusión y déficits focales, un estudio demostró que se realizan el doble de TC que de RM debido al estado crítico de estos pacientes y la mayor facilidad en su realización. La mortalidad en este estudio fue similar entre los pacientes con CN y alteraciones radiológicas y los pacientes con CN pero sin alteraciones radiológicas (55).

12.5. MORBIMORTALIDAD

La aparición de complicaciones neurológicas en nuestro estudio se asoció con mayor mortalidad: mayor mortalidad ($p=0,010$), mayor mortalidad asociada a trasplante (TRM) ($p=0,013$), pero no aumentó la mortalidad en los primeros 100

días. Además, el tipo de complicación neurológica también incidió sobre la mortalidad ($p=0,008$).

Estos datos son acordes a la mayoría de publicaciones previas (19,44,51,75,78). Un estudio ha demostrado una relación entre gravedad de la complicación neurológica y duración de la sintomatología de más de 24 horas. Concluyen que los síntomas transitorios que ceden en las primeras 24 horas y no repiten, y con neuroimagen y análisis de LCR normales no se asocian a patología neurológica grave (44). En nuestra serie describimos 4 pacientes con cefalea intensa que cede en menos de 24 horas o encefalopatía asociada al uso de loracepam, también autolimitada en 24 horas. Aún así conviene recordar que finalmente 2 de ellos acabaron presentando a los pocos días la misma sintomatología, más grave y esta vez persistente, y fueron diagnosticados de complicaciones neurológicas graves (una encefalitis y una hemorragia cerebral, respectivamente), por los que finalmente fallecieron. Por este motivo creemos importante hacer un buen seguimiento de los pacientes que presentan complicaciones leves transitorias para asegurar que no reinician sintomatología.

La serie de Uckan, de 113 pacientes, mostró 11 niños con complicaciones potencialmente letales, de los que 10 fallecieron (del resto, 102 pacientes sin complicaciones neurológicas, fallecieron 33); además, 8 de los 11 presentaron las complicaciones estando en situación crítica con fallo multiorgánico provocado por otras causas, y dicha complicación neurológica condujo al éxitus. A partir de estos datos, los autores concluyeron que muchas de las complicaciones neurológicas aparecen en contexto de enfermedad sistémica grave, y esto podría explicar la elevada incidencia de hallazgos patológicos en las necropsias respecto a la relativa baja incidencia de clínica neurológica previa (51). Rubin en el 2005 describió una mortalidad del 31.5% de los pacientes con alguna complicación neurológica y en cambio sólo del 5.6% de los pacientes que no las presentaron, y las causas de muerte en el primer grupo estuvo directamente relacionada con dichas complicaciones neurológicas (75). En un estudio de Faraci del 2002, se describe una mortalidad del 43% entre los pacientes que sufrieron complicaciones neurológicas, de las cuales el 69% la causa del éxitus se atribuyó a la misma complicación: 4/7 infecciones, 3/3 hemorragias (19). En varias publicaciones

previas se destaca una mayor afectación por infecciones de SNC en pacientes sometidos a TPH procedente de sangre de cordón umbilical (222), si bien se trata en su mayoría de series con pacientes adultos. En nuestra serie de niños no hemos podido confirmar este hecho.

Además de elevada mortalidad, se describe mayor probabilidad de secuelas entre los pacientes afectos de complicaciones, hecho que no se constata en nuestra serie. En nuestro estudio no hemos sido capaces de encontrar ningún factor epidemiológico ni tratamiento que se asocie de forma significativa al desarrollo de secuelas neurológicas; tampoco la presencia de complicaciones no neurológicas, como EICR, parece que tenga un papel, en nuestros pacientes. Probablemente esto se debe a que quizás los pacientes más graves fallecen y los que presentan síntomas más leves presentan evolución favorable de su patología sin secuelas. Se precisarían estudios más amplios para confirmar si realmente existe alguna asociación.

En alguna serie publicada que estudia población pediátrica, se ha demostrado la aparición de secuelas neurológicas con el uso de ciclosporina y la asociación de quimio y radioterapia (10). En nuestro estudio no hemos podido analizar el uso de ciclosporina ya que casi todos los pacientes la han recibido en algún momento del proceso del TPH, bien sea como profiláctico, bien como tratamiento.

12.6. COMPLICACIONES SOBRE SNP

En nuestra serie el tipo de complicación neurológica más frecuente es la que afecta al sistema nervioso periférico, claramente asociadas además a la presencia de EICR crónica y también al tratamiento inmunosupresor crónico. Sin embargo, en global las complicaciones que afectan al SNC son más frecuentes que las que afectan al SNP, y esto es acorde a lo encontrado en bibliografía (14).

En nuestros pacientes, las complicaciones han sido básicamente neuropatías asociadas al tratamiento crónico con inhibidores de calcineurina, y miopatía corticoidea; por tanto, asociadas a toxicidad farmacológica. En un paciente, se ha

atribuido el desarrollo de neuropatía a la EICR crónica, otro niño presentó neuralgia trigeminal post-herpética, y en 2 niños la causa de la neuropatía no fue identificada. En estos 2 últimos niños la sintomatología cedió con el tiempo al retirar progresivamente el tratamiento, por lo que se le presupone una etiología tóxico-metabólica. La mayoría de estudios hablan de trastornos inmunomediados como causa de afectación sobre sistema nervioso periférico, y lo engloban dentro de la sintomatología de la EICR crónica. En nuestra serie, si bien no hemos realizado biopsias de nervio debido a la situación clínica de los pacientes, en todos excepto en un caso tanto la neuropatía como la miopatía se resolvieron al retirar y no aumentar el tratamiento inmunosupresor, por lo que la EICR es poco probable que fuera la causa de dichos trastornos.

12.7. INFECCIONES DEL SNC

Las infecciones de SNC son una de las causas más frecuentes en la mayoría de series, tanto de adultos como de niños. La mayor predisposición a desarrollar infecciones en estos pacientes se debe, no sólo a la inmunosupresión secundaria al propio TPH, sino también a la debida al tratamiento recibido para prevenir y tratar la EICR. En nuestra serie, las infecciones son la segunda complicación neurológica en frecuencia, con 12 casos, pero es de destacar que la primera encefalitis que encontramos fue diagnosticada en el 2013, cuando los primeros pacientes son del año 2002. Para el diagnóstico de infección de SNC hemos exigido, no sólo clínica compatible sino también neuroimagen compatible, el hecho que quizás hace unos años no se realizaran RM rutinariamente en los pacientes con afectación neurológica postrasplante puede habernos hecho perder algunos pacientes, y esto nos hace pensar que quizás las infecciones pueden haber sido más frecuentes en nuestra serie.

Hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de infecciones del SNC y los siguientes factores: la edad, el uso de micofenolato mofetilo, el uso de meropenem, las reactivaciones de CMV y VEB, la depleción linfocítica con selección de células CD45RA+ y el síndrome del implante. Además,

encontramos una relación significativa entre estas infecciones y la mortalidad, en especial la mortalidad de los primeros 100 días. Algunos de estos factores, como la reactivación del CMV y el uso de micofenolato mofetilo, han sido descritos previamente como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones de SNC, en especial de infecciones virales (218,219,223). Otros factores como la depleción linfocítica de células CD45RA+ y el síndrome del implante se han visto relacionados con las encefalitis por VHH6 (47,104). En cambio, la edad y la reactivación del VEB no hemos encontrado que estén reflejados en la literatura.

Además, dentro de las infecciones del SNC la etiología difiere según las series. Muchas publicaciones encuentran como germen más frecuente el *Aspergillus*. Jantunem encontró que los órganos más afectados por la aspergilosis eran en primer lugar el pulmón (90%) y en segundo lugar el cerebro (41%) (165). Otras series hablan de *Toxoplasma* como agente más frecuentemente encontrado en las infecciones de SNC (15). Matsuo relaciona la mayor probabilidad de desarrollar toxoplasmosis cerebral postrasplante en función del porcentaje de individuos seropositivos en un determinado territorio (171).

Sin embargo, en nuestra serie las infecciones víricas son las más frecuentes, encontrándose en 9 de 12 niños con infecciones de SNC, y dentro de los virus, VHH6 es el más frecuente. Además, estas infecciones por VHH6 sucedieron en un corto plazo de tiempo (años 2015-2016). Tras revisarlos, se encontró una asociación entre esta encefalitis y la depleción linfocítica con selección de células CD45RA+, que se había realizado en 8 pacientes. De estos 8 pacientes sometidos a depleción de células CD45RA+, 4 desarrollaron encefalitis por VHH6, mientras que ningún paciente que no había sido sometido a este tipo de depleción linfocítica desarrolló dicha encefalitis (47). Otras series han encontrado hechos parecidos. A pesar de que esta técnica ha sido desarrollada para disminuir el riesgo de EICR sin aumentar el riesgo de infecciones, sorprendentemente, hay algunos estudios que han evidenciado mayor riesgo de reactivación del VHH6 con estas técnicas. Un estudio mostró un elevado porcentaje de fallo del implante que se creyó secundario a la reactivación del VHH6 (224,225). Otros estudios han incorporado tratamiento antiviral preemptivo con ganciclovir ante cualquier cuadro de fiebre y rash para evitar este hecho (46,47). En cambio al parecer con la depleción de células

CD45RA+ hay mejor y más precoz respuesta proliferativa frente virus como CMV y VHS, además de menores cargas virales plasmáticas y menor duración de la viremia en caso de positividad (46). Además, todos estos estudios concluyen que la recuperación de linfocitos T es más rápida en los pacientes que reciben este tipo de profilaxis frente a la EICR respecto a los que reciben seroterapia, como con alemtuzumab o muromonab. Los linfocitos B parece que se recuperan antes en pacientes deplecionados de CD45RA+, mientras que la recuperación de células NK parece ser normal en ambos grupos pero cuantitativamente mayor en los pacientes con muromonab, a pesar de que los deplecionados de CD45RA+ reciban una infusión de células NK del donante (46).

Respecto a la encefalitis por VHH6, en la mayoría de series describen una sintomatología y también unos hallazgos radiológicos específicos, a diferencia de lo que ocurre con otros gérmenes. En nuestra serie hemos observado un cuadro clínico bastante superponible en todos los pacientes: inicio en forma de insomnio y alucinaciones visuales (a veces hipnagógicas y a veces hipnopómpicas), amnesia anterógrada desde este mismo momento, seguido de una primera crisis convulsiva en las horas siguientes y encefalopatía posterior a la misma. A nivel analítico destaca hiponatremia en 3 de los 4 niños con encefalitis por VHH6, aunque sin oligoanuria. Hay varias publicaciones donde se describe la asociación entre la encefalitis por VHH6 y la hiponatremia, y se postula una lesión hipotalámica asociada a la encefalitis límbica como causante de un probable SIADH (111,112,118,121), que sería el responsable de la hiponatremia; a pesar de ser una teoría muy plausible, no hay estudios que demuestren que estos pacientes presenten oliguria ni otros síntomas sugestivos de SIADH.

Otro dato clínico a destacar es la presencia de prurito descrito en la bibliografía como asociado a infección de sistema nervioso por VHH6. En algunas publicaciones se atribuye a la afectación de médula espinal y nervios periféricos, de hecho en algún caso se llega a diagnosticar de mielitis por VHH6 a pacientes con prurito y PCR a VHH6 positiva en LCR aún en ausencia de lesiones en la RM medular (112,120). Sin embargo para otros autores el prurito puede ser síntoma de lesión talámica, que en el contexto de encefalitis límbica por VHH6 parece probable

que pueda aparecer (121). Nosotros hemos encontrado prurito en 1 paciente con encefalitis por VHH6, pero también en otro con coinfección de sistema nervioso central por *Toxoplasma* y VEB y en los 2 pacientes con encefalitis por CMV tardía. Tras varios días e incluso semanas de progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento antiviral, desarrollaron prurito generalizado en ausencia de lesión cutánea, asociado a intensa inquietud ideomotriz y alteración de sensorio con períodos de ausencia de respuesta a estímulos. Finalmente, por alteración persistente de consciencia se procede a intubarlos y conectarlos a ventilación mecánica, bajo sedación, por lo que no podemos saber cómo evoluciona dicha sintomatología. Todos ellos acaban falleciendo tras fallo multiorgánico. Creemos por tanto que el prurito como signo de lesión talámica puede aparecer en encefalitis de cualquier etiología en fases avanzadas, y confiere de por sí mal pronóstico a corto plazo.

A nivel de pruebas diagnósticas, sin duda la RM cerebral es la que nos puede aportar más información. El VHH6 provoca una encefalitis límbica, y a nivel de RM observaremos lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR que afectan al sistema límbico, principalmente a nivel de ambos hipocampos. Por eso a esta entidad se la ha llamado también PALE (*Posttransplant Acute Limbic Encephalitis*) (111). Sin embargo, un estudio en el cual se analizaban RM cerebrales de pacientes con encefalitis por VHH6 y los comparaba con pacientes con otras etiologías mostró que las alteraciones que más sugerían el diagnóstico de encefalitis por VHH6 no estaban en los hipocampos sino en las amígdalas y en las conexiones del sistema límbico con el córtex, en especial córtex olfatorio. Otros virus como el VHS, pueden producir alteraciones temporales mediales que pueden afectar también a hipocampo, pero no tan típicamente amígdala (17).

En nuestra serie sólo una paciente sobrevive. Es la cuarta en desarrollar la encefalitis, tras acondicionamiento que incluía depleción linfocítica de células CD45RA+, y al iniciar el cuadro clínico tan sugestivo se inició tratamiento preemptivo a la espera de resultados de pruebas; podemos decir que el tratamiento fue muy precoz, aun así, desarrolló graves secuelas: importante trastorno de conducta con grave disfunción ejecutiva y amnesia anterógrada persistente.

Además, en los meses siguientes comenzó a presentar crisis de hipotermia grave ($< 32^{\circ}\text{C}$) asociadas a alteración parcial de la conciencia, que cedieron tras iniciar tratamiento antiepiléptico, a pesar de EEG de superficie intercríticos normales. En la bibliografía hemos encontrado solamente un caso descrito con hipotermia, pero esta sucedió durante la fase aguda de la encefalitis, y presentó buena respuesta al tratamiento con desaparición completa de los síntomas (121).

La importante morbimortalidad que hemos encontrado en nuestros pacientes con encefalitis por VHH6 contrasta con la reportada en la literatura, en la que se describe que los pacientes pueden sobrevivir si se realiza tratamiento muy precoz, e incluso quedar asintomáticos en algunos casos. La supervivencia global a 1 año postrasplante en la serie de Miyashita fue del 71,3% (106), y en la de Ogata destaca que fallecieron el 50% de los pacientes afectados de encefalitis por VHH6 que habían recibido TPH de sangre de cordón umbilical, mientras que ninguno de los pacientes sometidos a TPH de sangre periférica falleció por causa de la encefalitis (114). Desconocemos si la depleción linfocítica de células CD45RA+ confiere una inmunosupresión específica frente VHH6 tan grave que, no sólo facilita las infecciones por este virus, sino que además les confiere una especial gravedad.

Respecto a las encefalitis por CMV, hemos constatado que en nuestra serie aparece en 2 momentos del TPH: en el período preimplante (28 días) y en el post-implante tardío (promedio de 156 días). Dos pacientes presentaron encefalitis por CMV pasados los 100 días del TPH, coincidiendo con reactivación de este virus en contexto de inmunosupresión y EICR crónica. En cambio, en un lactante afecto de una inmunodeficiencia congénita que ya presentó infección por CMV previa al TPH, la clínica neurológica apareció a los 28 días, probablemente coincidiendo con el implante. Esto nos hace pensar que, más que una reactivación del CMV justo en ese momento, lo más probable es que la afectación neurológica empeorara conforme aumentó la cifra de neutrófilos tras el implante, y por tanto aumentara su capacidad de producir inflamación. Quizás este niño ya presentaba la infección del SNC por el CMV previamente, pero al no tener capacidad de producir inflamación, los síntomas neurológicos eran sutiles y pasaron desapercibidos. Este hecho no lo hemos encontrado descrito en la literatura por lo que no podemos contrastar nuestra hipótesis.

12.8. TOXICIDAD FARMACOLÓGICA

Además de las infecciones de SNC y la afectación periférica, la toxicidad producida por diversos fármacos usados en el TPH es causa frecuente de aparición de clínica neurológica. Entre todos los fármacos destacan los inhibidores de la calcineurina, siendo ciclosporina la más frecuentemente implicada. La patología más típica a nivel de SNC asociada al uso de ciclosporina es el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES). En nuestra serie hemos encontrado PRES en 4 casos, todos ellos previos al 2014, lo que supone una incidencia del 2,2% del total de TPH. En los últimos años en nuestro centro se ha propugnado un tratamiento más agresivo y precoz de la hipertensión arterial secundaria a ciclosporina mediante el tratamiento precoz con fármacos bloqueantes del calcio (226,227), y creemos que este hecho ha ayudado a la prevención del PRES en estos pacientes. En varios estudios que analizan la incidencia de PRES en población pediátrica sometida a aloTPH se encuentran cifras entre el 4,5% (228,229) y el 5% (51), más del doble que lo detectado en nuestra serie.

Los factores que se han encontrado asociados a mayor riesgo de toxicidad por los inhibidores de la calcineurina son: presencia de hipocolesterolemia, de hipomagnesemia e hipertensión arterial (como la secundaria al uso de corticoides o por fallo renal, por ejemplo), la administración de algunos fármacos quimioterapéuticos como la fludarabina, el aloTPH, la EICR aguda y la sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos (50).

Un estudio demostró mayor mortalidad en los pacientes que desarrollan PRES en los primeros 100 días postrasplante, mientras que si éste sucedía pasados los 100 días no se asociaba a mayor mortalidad (20). Llama la atención que en nuestra serie es todo lo contrario: de 4 pacientes con PRES, 2 presentaron el cuadro alrededor de los 50 días del TPH y los otros 2, pasados los 100 días. Los niños que presentaron PRES antes de los 100 días sobrevivieron y los que lo presentaron pasada esa fecha fallecieron.

Respecto a posibles factores de riesgo, en nuestra serie hemos encontrado una asociación entre la aparición de PRES y el uso de metotrexate como profilaxis

frente EICR, así como con la presencia de EICR aguda y crónica. La asociación de PRES con metotrexate no la hemos encontrado descrita en la literatura, pero teniendo en cuenta que el metotrexate puede producir daño crónico irreversible en el encéfalo en especial en la sustancia blanca, parece plausible que, en este contexto, la neurotoxicidad inducida por inhibidores de calcineurina pudiera ser mayor. Se precisarían más estudios para confirmar este hecho.

Otro punto a destacar son las convulsiones secundarias a toxicidad farmacológica. Uno de los fármacos clásicamente asociado a convulsiones en el contexto del TPH es el busulfán, del que se ha descrito que se asocia a convulsiones en hasta el 10% de los pacientes que no reciben profilaxis anticonvulsiva (230). Por este motivo, los protocolos de tratamiento incluyen la administración conjunta con algún fármaco anticonvulsivo, clásicamente fenitoína o benzodiazepinas. Sin embargo, los efectos secundarios de la fenitoína, asociado a las múltiples interacciones farmacológicas que presenta, por un lado, y el efecto sedante de las benzodiazepinas, por otro, han obligado a buscar otros fármacos mejor tolerados (231,232). Levetiracetam es un fármaco antiepiléptico de segunda generación que ha sido estudiado en algunas series recientes de niños y adultos sometidos a TPH (232–235). En general demuestra correcta eficacia en comparación con otros fármacos (similar a fenitoína, clonacepam o valproato) pero sin los efectos secundarios ni las interacciones farmacológicas de los otros antiepilépticos analizados. Sin embargo, la dosis empleada en estas series de niños es muy variable, entre 10 y 40 mg/kg/d. Probablemente se precisarían de más estudios para establecer la dosis mínima eficaz. Llama la atención, por otro lado, que otros fármacos antiepilépticos más nuevos, de tercera generación, con perfil farmacocinético más adecuado y mejor tolerancia, no han sido estudiados en este contexto.

En nuestra serie, que es retrospectiva, se empleó fenitoína como profilaxis antiepiléptica, que ha sido el fármaco más frecuentemente usado en la mayoría de protocolos de manejo del TPH (231). Según nuestro protocolo, se administra desde 48 horas antes de la primera dosis de busulfán hasta 48h después de la última dosis, y sólo un paciente presentó una crisis. Se le realizaron niveles plasmáticos de fenitoína y estos eran infraterapéuticos. Al no realizarse de rutina niveles

plasmáticos de fenitoína por tratarse de pautas de corta duración, no podemos asegurar si otros pacientes estuvieron también insuficientemente protegidos frente a las crisis por busulfán. En la bibliografía consta un 1,3% de pacientes que, aun estando bajo profilaxis antiepiléptica, presentan crisis durante el tratamiento con busulfán.

Otro punto relacionado con el tratamiento farmacológico que destaca en nuestro estudio es que el uso de meropenem parece presentar una asociación estadísticamente significativa con la aparición de encefalopatía ($p = 0,002$). Cuando decidimos analizar el uso de este antibiótico fue sobre todo para ver si existía relación entre éste y el desarrollo de convulsiones. Sin embargo, no hemos encontrado asociación entre la aparición de convulsiones y meropenem. Respecto a la encefalopatía, es muy probable que el uso de meropenem traduzca la presencia de un cuadro séptico grave, y que sea en realidad éste el responsable de la encefalopatía, más que el propio fármaco. Las infecciones bacterianas graves pueden producir encefalopatía séptica, de causa multifactorial (disfunción orgánica, hipoxia, hipotensión, inflamación,...) (94). En nuestro protocolo, la antibioterapia empírica se inicia con la combinación de ceftazidima y vancomicina y se cambia a meropenem cuando se sospecha o se confirma infección por bacilos gramnegativos, en casos de sospecha de infección de origen gastrointestinal o bien cuando el cuadro infeccioso progresa a pesar de la antibioterapia previa. Debido a que la mayoría de pacientes ya reciben algún tipo de antibioterapia previa cuando presentan un cuadro séptico, los cultivos a menudo son negativos, por lo que las infecciones bacterianas probablemente estén infradiagnosticadas en estos pacientes. Es por este motivo que decidimos no usar el diagnóstico de "sepsis" en nuestra recogida de datos.

Además, en nuestra serie también hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre meropenem y presencia de infecciones en SNC. Esto, más que una relación de causalidad, parece consecuencia del iniciar, según protocolo, meropenem a pacientes con aspecto séptico o sospecha de infección grave. Los pacientes que presentan infecciones de SNC, a menudo son tratados con antibioterapia empírica a pesar de que en pocos casos son de causa bacteriana.

12.9. PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL

Respecto a la patología vasculocerebral postrasplante, en nuestra serie se detectan 6 casos: 4 hemorragias parenquimatosas y 2 infartos masivos. En la bibliografía, el hematoma subdural es uno de los más frecuentes, con una incidencia reportada del 2,6% en una serie retrospectiva de 657 pacientes adultos (18); sin embargo series con población pediátrica encuentran como más frecuente la hemorragia intraparenquimatosa (80). Los factores de riesgo para el desarrollo de una hemorragia cerebral encontrados en la bibliografía son la coexistencia de: infección sistémica, plaquetopenia $<20000/\text{mm}^3$ e hipofibrinogenemia $< 2\text{g/l}$. También la EICR aguda, bien sea por aparición de EICR cerebral con lesión endotelial o bien por el tratamiento del mismo (especialmente con fármacos inhibidores de calcineurina) parecen ser factor de riesgo (80). En nuestra serie no hemos encontrado ningún factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación. Los 2 pacientes con hemorragia cerebral presentaban plaquetopenia en el momento del diagnóstico, pero la plaquetopenia es una consecuencia del proceso del TPH y aparece en todos los pacientes, en mayor o menor intensidad o duración.

La mayoría de series coinciden en el pronóstico infausto de esta complicación, siendo en la mayoría de estudios la patología con peor supervivencia (55). Respecto a los fenómenos isquémicos, estos son menos frecuentes que los hemorrágicos pero también pueden suceder (175,236). Además, están menos estudiados en la literatura. En revisiones de series de pacientes adultos, los factores de riesgo más frecuentemente descritos son los émbolos de origen cardíaco, por endocarditis o arritmias, y las infecciones fúngicas. También alguna enfermedad de base parece inducir más riesgo, como la leucemia mieloblástica aguda con hiperleucocitosis, aunque solamente se describen casos aislados (175,237,238). En nuestra serie, una paciente presentó un ictus isquémico maligno de arteria cerebral media secundario a su enfermedad de base (leucemia mielomonocítica), mientras que la otra desarrolló un infarto de territorio profundo de cerebral media en contexto de intoxicación por niveles supratrapéuticos de ciclosporina. A esta última paciente, además, se le realizó estudio genético de trombofilia que fue negativo.

Queremos destacar también el hecho que ningún paciente sometido a TPH por sufrir una drepanocitosis sufrió ningún ictus. Se ha demostrado que mediante estudio con Doppler transcraneal se puede identificar a los pacientes con alto riesgo de sufrir ictus (midiendo la velocidad sistólica máxima en la arteria cerebral media) (239). Estos pacientes de alto riesgo reciben transfusiones con el objetivo de disminuir la hemoglobina S por debajo del 30% (239,240). Quizás el hecho de seguir este protocolo ha evitado que estos pacientes desarrollen ictus en el período postrasplante.

12.10. ENCEFALOPATÍA METABÓLICA

La encefalopatía metabólica es una de las complicaciones neurológicas más frecuentes en muchas series publicadas, en especial en adultos (10,15,52,81,236). Pero revisando dichas series destaca la importante heterogeneidad entre ellas; en algunas series se incluye en este tipo de complicación neurológica la secundaria a neurotoxicidad por fármacos como la ciclosporina, incluido el PRES (52,236), pero otras series las excluyen (59); para algunos centros la encefalopatía de Wernicke por déficit de tiamina es frecuente (79), mientras que en otros centros, debido a estrategias diferentes en la nutrición de estos pacientes, esta complicación es prácticamente inexistente (59,82).

En nuestra serie realizamos una clasificación propia en la cual diferenciamos las complicaciones farmacológicas de las metabólicas para intentar estudiar mejor los factores de riesgo y pronóstico de cada una de ellas. Además, gracias a un protocolo interno para suplementar con tiamina la nutrición parenteral de estos pacientes de forma precoz, no hemos encontrado ningún caso de encefalopatía de Wernicke.

Por todo ello, en este grupo hemos incluido a 3 pacientes con encefalopatía hepática, 2 con encefalopatía urémica y 1 con encefalopatía séptica. Todos ellos han presentado alteración grave del sensorio en contexto de enfermedad sistémica grave; es muy posible que existan más pacientes con dicha complicación en nuestra serie, pero que hayan pasado desapercibidos porque, al presentar una

enfermedad sistémica grave, hayan estado sedados y por tanto sus síntomas hayan podido pasar desapercibidos.

En nuestra serie, el desarrollo de encefalopatía metabólica se asoció de forma significativa con la irradiación craneal previa, fuera la TBI del acondicionamiento o bien la radioterapia craneal administrada con anterioridad al TPH para tratar su enfermedad de base. Este factor de riesgo, sin embargo, no lo encontramos en los pacientes de nuestra serie afectados de encefalopatía de causa farmacológica. En ninguna de las series que describen la encefalopatía tóxico-metabólica como complicación neurológica frecuente tras el TPH, se describe la irradiación craneal como factor de riesgo para el desarrollo de dicha complicación, no sabemos si es precisamente por el hecho de incluir pacientes con diferente etiología.

Otro factor que se asocia con la encefalopatía metabólica en nuestra serie es el uso de meropenem. Esto no lo atribuimos a un posible efecto del fármaco sobre el nivel de consciencia, sino que creemos que el hecho de que estos pacientes se encuentren en situación crítica, con insuficiencia hepática o renal severa o bien en contexto de sepsis, hace que estos pacientes reciban con más facilidad meropenem, ya que éste es un antibiótico que reservamos para tratar infecciones graves o sospecha de proceso infeccioso grave.

Otra diferencia es en cuanto a mortalidad. En nuestra serie la encefalopatía metabólica es la complicación neurológica con mayor mortalidad, ya que fallecen 5 de los 6 pacientes. No hemos encontrado en la literatura series que estudien la relación entre mortalidad y los diferentes tipos de complicación neurológica. Barba en el 2009 describe una serie de pacientes sometidos a aloTPH con acondicionamiento tipo RIC en la que encuentran 11 pacientes afectados de encefalopatía tóxico-metabólica, de los cuales fallecen 3 (52). Sin embargo, en estos 11 pacientes se encontrarían los que sufren PRES u otros tipos de toxicidad farmacológica.

En nuestra serie, es de destacar que todos los pacientes que fallecen lo hacen por complicaciones de la propia enfermedad sistémica que motivó la encefalopatía (el

fallo hepático irreversible en pacientes no candidatos a trasplante hepático o bien la MAT responsable del fallo renal), y la encefalopatía en realidad nos estaría demostrando que dicho fallo sistémico era grave y avanzado. Creemos por tanto que es importante controlar el grado de consciencia de forma exhaustiva en los pacientes que presentan fallo en algún órgano porque la alteración progresiva de la misma conlleva especial gravedad y nos podría indicar irreversibilidad del proceso.

12.11. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CEREBRAL

Para acabar, creemos importante mencionar que de todos los pacientes que han sufrido complicaciones sobre el SNC en nuestra serie, ninguno parece que las haya sufrido a consecuencia de una EICR cerebral. Hay abundante bibliografía referente a la posible implicación de la EICR en el desarrollo de lesiones encefálicas, se han establecido criterios diagnósticos y se ha postulado un manejo terapéutico específico (48,60,189,202–204). Sin embargo, ninguno de nuestros pacientes fue diagnosticado de EICR cerebral. Revisando de forma retrospectiva su cuadro clínico, buscando los criterios definidos en 2005 y revisados en 2017 (60), tampoco encontramos ningún paciente sospechoso de haber presentado esta entidad y que no hubiera sido diagnosticado. Otros autores coinciden con este hecho, y refieren que la afectación cerebral por EICR debe ser muy infrecuente (241).

13. IMPLICACIONES PRÁCTICAS

13.1. PROPUESTA DE MANEJO DIAGNÓSTICO INICIAL

Como ya hemos visto, en el caso de pacientes que han sido sometidos a TPH, la anamnesis es fundamental. Es muy importante conocer datos previos, como la enfermedad de base, los tratamientos recibidos anteriores al TPH, los fármacos usados en el acondicionamiento, las serologías, ... (18). Debemos conocer asimismo en qué fase del TPH nos encontramos, ya que las patologías que podemos encontrar serán diferentes según en qué etapa nos encontremos.

Con la información de los síntomas del paciente y su exploración neurológica, encontraremos una o varias de las siguientes situaciones:

- Alteración de la consciencia. Diferenciaremos si es de instauración brusca o lentamente progresiva. Conviene descartar en este contexto también el estatus epiléptico no convulsivo.
- Crisis comiciales. Interesa averiguar si son focales o generalizadas, aunque a menudo será difícil descartar las crisis focales secundariamente generalizadas.
- Focalidades neurológicas. Conviene una exploración neurológica completa para buscar cualquier focalidad, pero en el paciente con alteración de consciencia o en el niño pequeño poco colaborador será difícil. Es frecuente que las alteraciones focales coexistan con algún grado de alteración del sensorio. Si no hay signos focales en la exploración física, lo más probable es que se trate de una alteración metabólica o toxicidad farmacológica. Si hay síntomas neurológicos focales, lo más probable serán las hemorragias (subdural, subaracnoidea o intraparenquimatosa), e infecciones, aunque no hay que olvidar que a menudo las infecciones pueden debutar con alteración grave de sensorio o cefalea y sin síntomas focales evidentes a la exploración.

- Cefalea. Puede ser aislada, y en el paciente post-TPH es de especial interés averiguar si coexiste con HTA, o bien preceder a cualquiera de los síntomas previamente descritos.
- La debilidad o dolor de extremidades, en especial extremidades inferiores, debe hacernos pensar en afectación del SNP.

A continuación, valoraremos las exploraciones complementarias. En general, con una analítica sanguínea completa (hemograma para valorar citopenias, iones, funciones renal y hepática), una neuroimagen (TC urgente o RM diferida según el caso) y EEG (en caso de crisis comiciales o alteración de consciencia principalmente) deberíamos tener suficiente información para llegar a un diagnóstico etiológico en la mayoría de casos. En los casos en los que no se consigue llegar a un diagnóstico, y si no está contraindicado, se debería plantear la realización de biopsias.

13.1.1. FASE DE ACONDICIONAMIENTO Y PREIMPLANTE

Nuestra impresión es que debería estar definida, no tanto por una fecha concreta (en la mayoría de publicaciones, desde el día de la infusión hasta 30 días después) sino por el período que comprende desde el día que se inicia el acondicionamiento hasta el día de la recuperación granulocítica.

Creemos que no hay que comenzar a valorar las complicaciones neurológicas desde el día de la infusión sino antes, al iniciar la administración de la quimioterapia o la TBI del acondicionamiento, ya que en estos días podrían ya verse algunas complicaciones relacionadas con la toxicidad de este tratamiento, como las crisis inducidas por busulfán. Además, también creemos que la fase debería finalizar no el día +30 sino en el momento en que suceda el implante, que será variable en función básicamente de la fuente de PH que usemos, y que vendrá definida por la fecha de recuperación granulocítica. A partir de esta fecha se inicia la recuperación de la pancitopenia y por tanto los factores de riesgo para desarrollar complicaciones neurológicas variarán.

En esta fase, las complicaciones sobre el SNC más esperables serían: toxicidad farmacológica, infecciones de SNC y hemorragias cerebrales. Las exploraciones complementarias nos pueden ayudar a diferenciarlo; de entrada, de forma urgente se debería realizar una TC y una analítica con hemograma, iones, y función hepática y renal, como mínimo.

Una vez realizadas las pruebas urgentes (TC y analítica), nos podemos encontrar con estas situaciones (algoritmo 1):

1. TC craneal con hemorragia. Probablemente en esta fase coincidirá con plaquetopenia en la analítica sanguínea; deberemos descartar también la presencia de HTA, muy frecuente con el uso de inhibidores de la ciclosporina y/o corticoides. Dado que muy probablemente la hemorragia no podrá ser abordada quirúrgicamente, por ser un paciente de riesgo al estar pancitopénico, deberemos realizar un manejo exclusivamente médico: hay que controlar la plaquetopenia mediante transfusiones seriadas y tratar la HTA con fármacos y/o cambiando la profilaxis frente EICR si es posible.
2. TC craneal normal. En este contexto, podríamos estar delante de toxicidad farmacológica o infecciones lo más frecuente, pero también otras entidades menos frecuentes como la encefalopatía metabólica o séptica. Hay algún autor que propone que ante un evento neurológico de menos de 24 horas de duración, la probabilidad de encontrarse frente una patología grave es mínima, por lo que podríamos no continuar con el estudio etiológico si los síntomas neurológicos se resuelven en ese tiempo (44). Sin embargo, en nuestra experiencia es importante diagnosticar correctamente cualquier evento neurológico porque algunos pacientes repiten o empeoran posteriormente y el correcto diagnóstico precoz mejora su pronóstico a largo plazo. Por este motivo, si la TC es normal:
 - a. En caso de cefalea aislada con neuroimagen normal, lo más probable es la cefalea hipertensiva y deberíamos ser más agresivos en el manejo de la HTA. En este caso no requeriría de más pruebas complementarias.
 - b. En caso de alteración del sensorio con o sin focalidades o crisis comiciales:

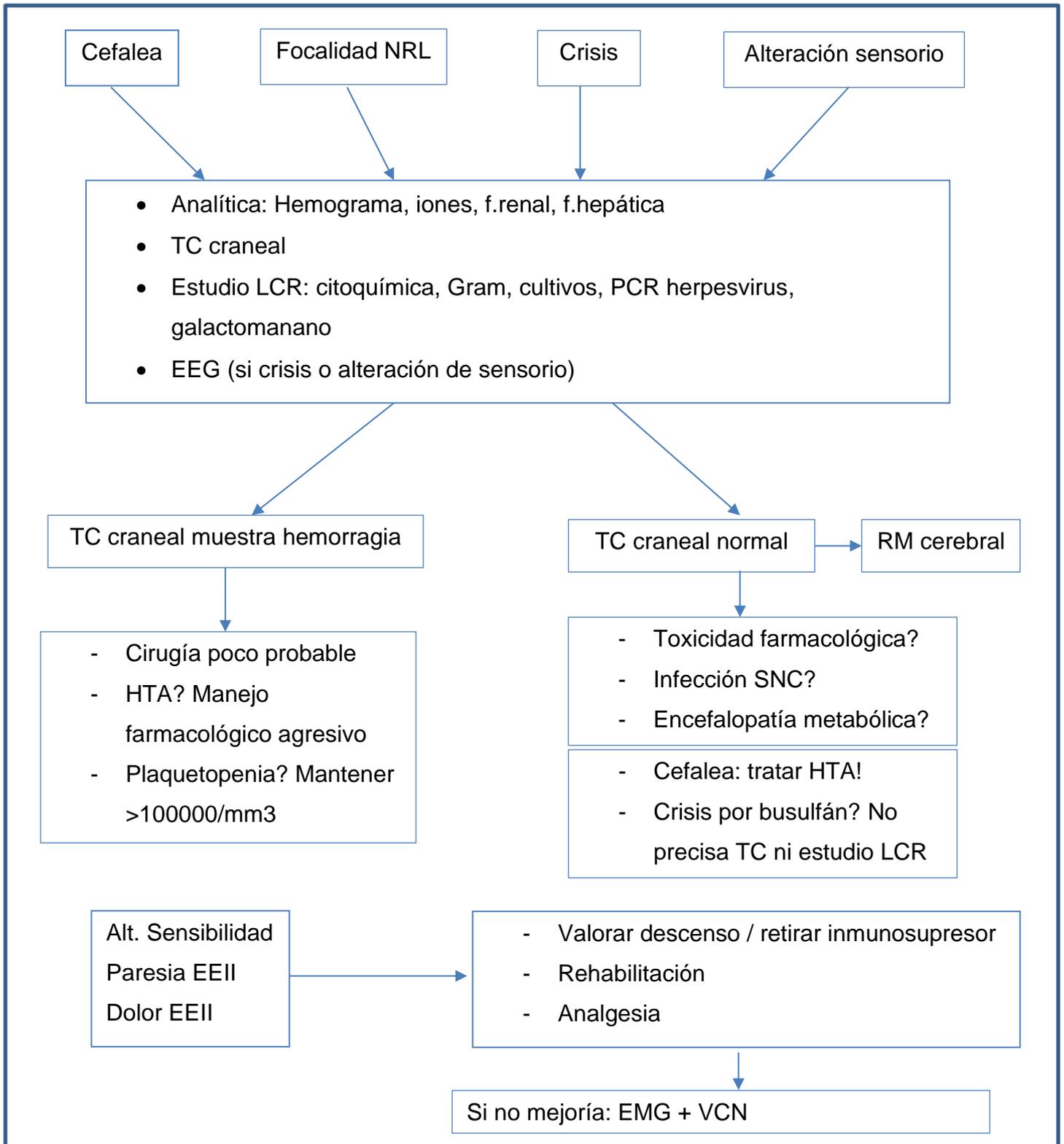
- i. Deberíamos realizar punción lumbar y estudio citoquímico y microbiológico (preferiblemente mediante PCR a bacterias y virus) a todos los pacientes. Tener presente que ausencia de pleocitosis en esta fase es normal y no descarta la infección. También debemos tener presente que los virus son intracelulares, y por tanto si no hay células en LCR no podemos fiarnos completamente de una PCR negativa a virus. La cobertura empírica antibiótica y antiviral debería ser la norma, a la espera de resultados.
- ii. Recomendaríamos RM cerebral a todos los pacientes.
- iii. EEG si el paciente ha sufrido crisis comiciales o alteración del sensorio.

Una excepción a esta propuesta sería el paciente que presenta una o varias crisis durante el tratamiento con busulfán. Recomendamos analítica a ser posible con niveles plasmáticos del fármaco antiepiléptico que se usaba (en el caso de fenitoína especialmente), y en caso de buen control de las crisis optimizando el fármaco antiepiléptico, no se precisarían más pruebas. En otros contextos, como las crisis inducidas por ciclosporina, sí deberíamos realizar el estudio completo, y dejar este diagnóstico ante la exclusión de otras patologías como PRES o infecciones.

Además, con estas pruebas diagnósticas, podríamos detectar también otras patologías menos frecuentes en esta fase como ictus, infecciones fúngicas, recaída de la neoplasia de base sobre el SNC o encefalopatías por fallo renal o hepático. En general no sería necesaria la biopsia cerebral; estaría indicada en el estudio de lesiones focales en las cuales otras técnicas no han sido útiles: infecciones oportunistas, neoplasias, leucoencefalopatía multifocal progresiva, vasculitis, ... (50).

En caso de debilidad de predominio en extremidades, con dolor e hipo o arreflexia (pensar en neuropatías) o dolor a la palpación muscular (miopatías), en nuestra experiencia, en general en una primera fase no suele ser necesario el estudio

mediante electromiografía y velocidad de conducción nerviosa si primero se puede plantear disminuir o retirar el tratamiento con fármacos inhibidores de la calcineurina (en las neuropatías) o corticoides (en las miopatías), además de asociarlo a tratamiento rehabilitador precoz y analgésico en caso de dolor neuropático. En la mayoría de casos, la clínica se resuelve con estas medidas; en caso de que persistiera la sintomatología a pesar de retirar el fármaco supuestamente causante del cuadro sí puede ser útil realizarlos. Recordemos, además, que a nivel analítico la miopatía corticoidea cursa con CK normales por lo que una elevación de CK nos orientarían ante una miositis, que es en general de etiología infecciosa o inmunomediada y no por toxicidad farmacológica. De todas formas, la miositis, tanto la vírica como la inmunomediada, es una entidad muy poco descrita en el contexto del TPH y que no hemos encontrado en nuestra serie.



Algoritmo 1. Fase de acondicionamiento y preimplante.

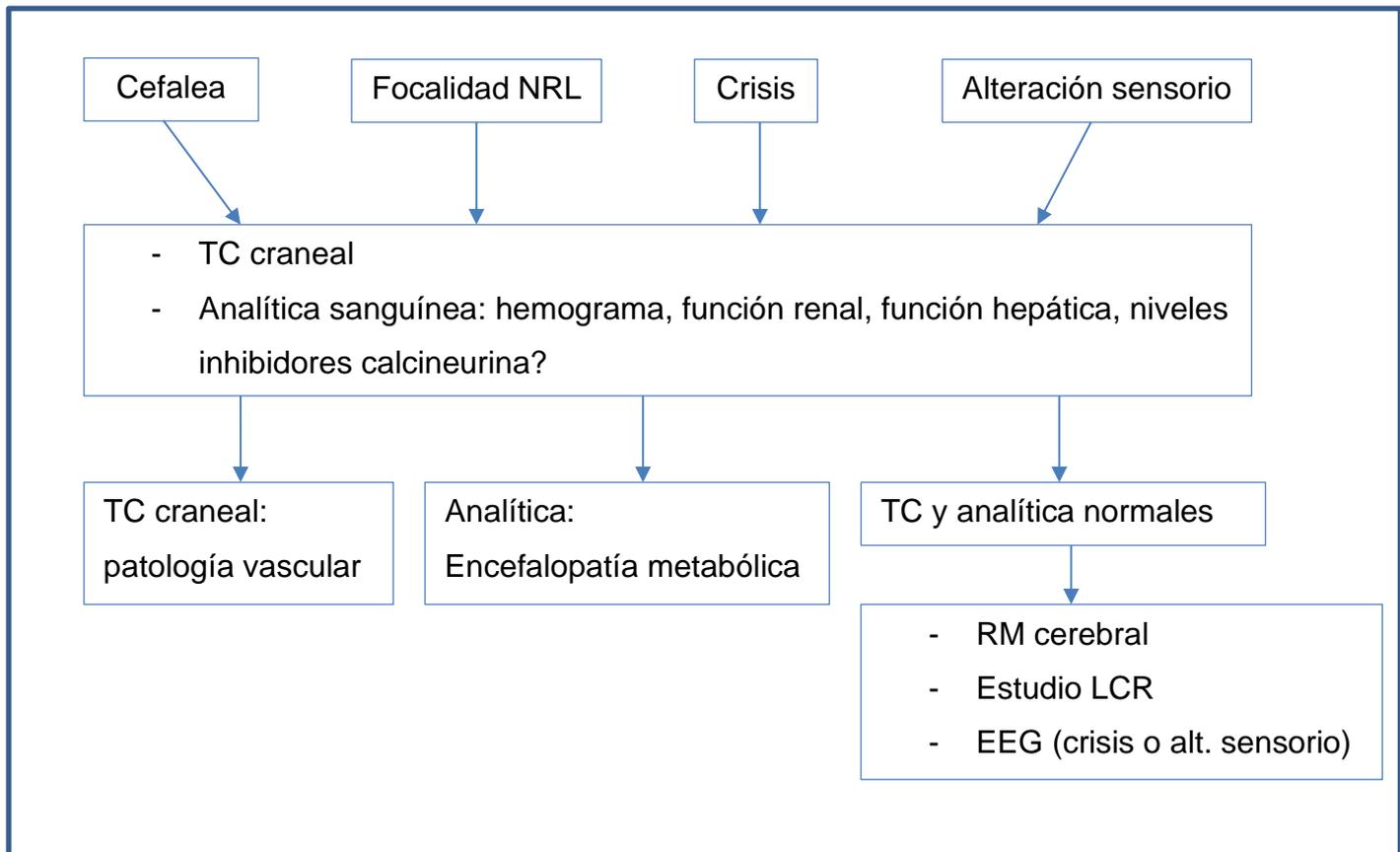
13.1.2. FASE POST-IMPLANTE PRECOZ

Esta fase se describe desde la recuperación granulocítica hasta los 100 días: en esta fase ya ha sucedido la recuperación de la pancitopenia y se inician complicaciones como la EICR aguda o la MAT. Esta fase finaliza con la resolución de la patología aguda o bien con la instauración de complicaciones crónicas como la EICR crónica. Debido a que puede haber un importante solapamiento entre la sintomatología de la EICR aguda y la crónica, es difícil establecer un límite en base a criterios clínicos, y por tanto se ha establecido por consenso el día +100 de forma arbitraria como fecha límite entre EICR aguda y crónica.

En esta fase, encontraremos más frecuentemente: toxicidad farmacológica (la más frecuente asociada a inhibidores de la calcineurina), encefalopatía metabólica (por fallo renal o hepático básicamente), patología vascular e infecciones. Aunque en nuestra serie no hemos encontrado ningún paciente con infecciones de SNC en esta fase, se deben sospechar y tratar precozmente, en especial las infecciones víricas dado que en esta fase aún no ha sucedido la recuperación de la función linfocitaria.

Así, la propuesta sería la siguiente (algoritmo 2): Recomendamos iniciar las exploraciones urgentes con una analítica sanguínea y TC craneal y recuperar los últimos niveles plasmáticos del inhibidor de calcineurina de la última analítica realizada al paciente. Unos niveles elevados y en especial con una función renal alterada nos hará pensar en toxicidad por dicho fármaco en primer lugar. Una alteración persistente del sensorio sin otras focalidades neurológicas en un paciente con neuroimagen normal, asociadas a alteración de la función hepática o renal nos debe hacer buscar todos los fármacos que está recibiendo el paciente en ese momento para valorar si se pueden retirar o disminuir los más tóxicos. En caso de fallo hepático, por ejemplo, una dosis nocturna estándar de benzodiazepinas podría ser responsable de una alteración grave y persistente de la consciencia.

Si la analítica y la TC craneal son normales o no aportan información suficiente, deberíamos realizar estudio de LCR para descartar infecciones, RM cerebral en cuanto sea posible y EEG en caso de crisis o alteración del sensorio.



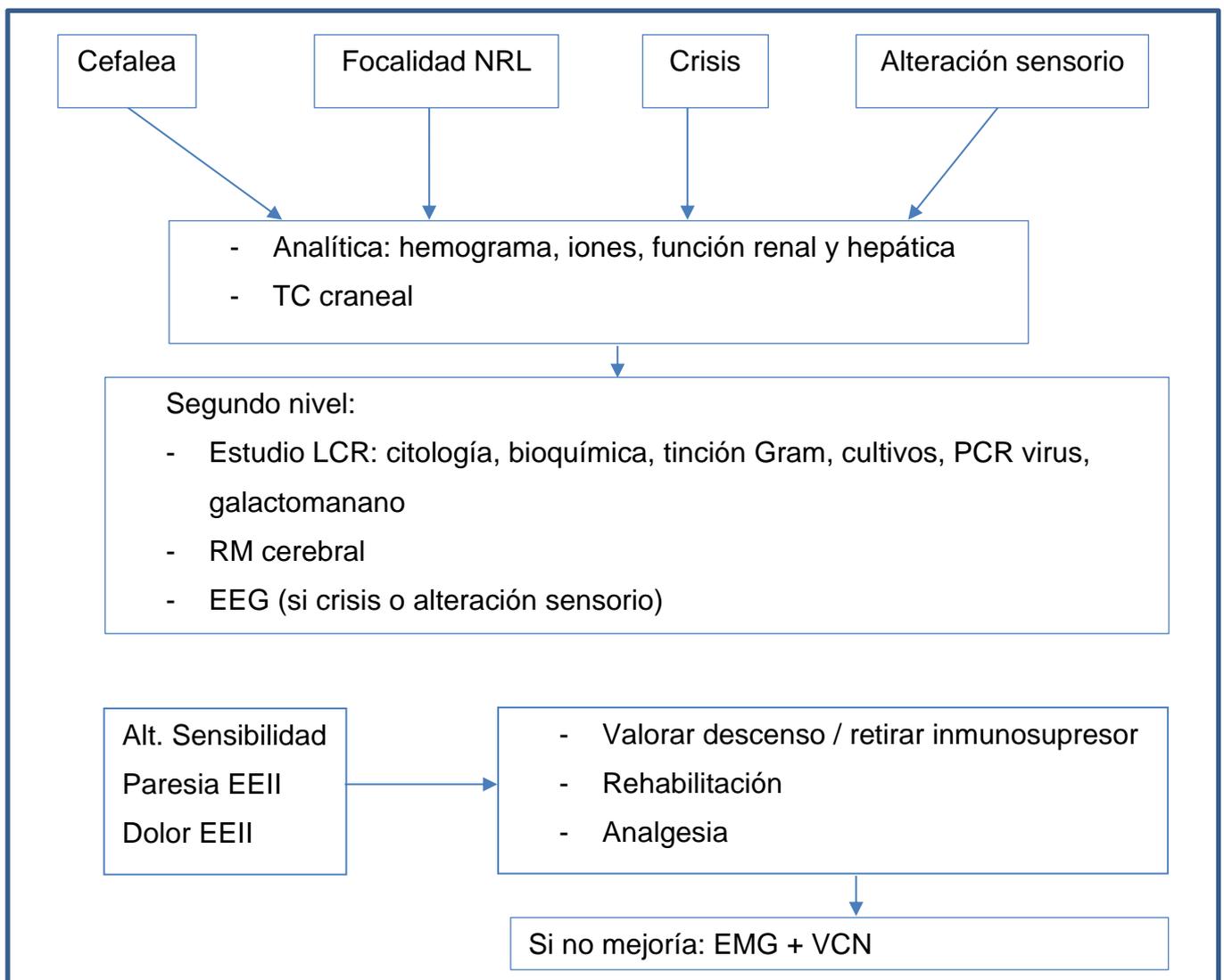
Algoritmo 2. Fase post-implante precoz

13.1.3 FASE POST-IMPLANTE TARDÍA

En esta fase hay pacientes prácticamente asintomáticos en los que es posible que durante el seguimiento aparezca cefalea subaguda, crisis focales o alguna focalidad neurológica. En estos pacientes lo más probable será una recaída de su enfermedad neoplásica de base sobre el sistema nervioso central, o bien una pérdida del implante en caso de pacientes sometidos a TPH por una enfermedad metabólica neurodegenerativa.

Pero la gran mayoría de pacientes con complicaciones neurológicas en esta fase serán pacientes con EICR crónica, en especial los que reciben tratamiento inmunosupresor crónico, por lo que son los pacientes a tener más vigilados en esta fase. Por tanto, encontraremos, sobre todo, asociado a su EICR, toxicidad farmacológica e infecciones de sistema nervioso central (víricas o fúngicas especialmente). Las exploraciones complementarias serán las mismas, empezando por analítica sanguínea y TC urgente, con punción lumbar y RM posteriormente, y EEG si crisis o alteración del sensorio (algoritmo 3).

Además, buena parte de las complicaciones neurológicas en esta fase son por afectación de SNP por inhibidores de la calcineurina (en nuestra serie, más del 50% de dichas complicaciones suceden en esta fase) por lo que durante el seguimiento de estos pacientes es importante pensar, interrogar y explorar buscando debilidad, hipo o arreflexia o dolor de masas musculares. En esta fase también podría aparecer EICR crónica en forma de afectación del SNP, simulando cuadros como la miastenia gravis o el síndrome de Guillain-Barré, que sí que obligarían a realizar estudio neurofisiológico completo (15), aunque en nuestra serie no hemos encontrado ningún paciente con cuadros clínicos similares. Una buena pista en este contexto sería el plantear si la sintomatología ha aparecido durante el tratamiento inmunosupresor (pensaríamos por tanto en toxicidad de este tratamiento) o si ha aparecido al intentar retirarlo (pensaríamos en EICR).



Algoritmo 3. Fase post-implante tardía.

14. CONCLUSIONES

14.1. OBJETIVO GENERAL

- En nuestra serie de 178 TPH realizados en 155 niños, hemos encontrado 66 complicaciones neurológicas en 50 pacientes. De estas complicaciones, 30 se consideran graves y 36 leves.

14.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- El tipo de CN más frecuente en nuestra serie es el que afecta al SNP, pero en global es más frecuente la CN sobre SNC que sobre SNP.
- La mayoría de eventos encontrados suceden sobre el SNC, siendo la toxicidad farmacológica y las infecciones del SNC las complicaciones más frecuentes.
- La edad, la irradiación craneal, la depleción linfocítica de células CD45RA+, el síndrome del implante, el uso de micofenolato mofetilo, la EICR crónica y el tratamiento inmunosupresor crónico, y las reactivaciones del CMV y del VEB son factores de riesgo para la aparición de complicaciones neurológicas en general.
- La edad, la depleción linfocítica de células CD45RA+, el síndrome del implante y las reactivaciones del CMV y del VEB son factores de riesgo para la aparición de infecciones de SNC.
- La EICR crónica y su tratamiento crónico, y el uso de metotrexate y de corticoides son factores de riesgo para la aparición de toxicidad farmacológica.
- El uso de TBI, el uso conjunto de TBI y metotrexate, la irradiación craneal y la presencia de infecciones graves que requieren tratamiento con meropenem son factores de riesgo para la aparición de encefalopatía metabólica.
- El régimen de acondicionamiento mieloablativo y la EICR crónica y su tratamiento crónico son factores de riesgo para la aparición de complicaciones sobre el SNP.

- Con estos datos hemos establecido un algoritmo diagnóstico para el manejo precoz de las complicaciones neurológicas secundarias al aloTPH en población pediátrica.

15. FORTALEZAS

15.1. EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Nuestra serie de 178 TPH en población pediátrica es la más amplia que hemos observado comparando con la bibliografía existente. Además, el seguimiento que hemos realizado es mínimo 12 meses, pero hay pacientes incluidos que han sido seguidos más de 15 años. Estos dos hechos nos permiten, probablemente, detectar más complicaciones neurológicas.

También el hecho de que todos los pacientes han sido tratados en el mismo centro, y tratados en su mayoría por el mismo equipo médico, ha minimizado las variaciones en el manejo terapéutico más allá de las variaciones que aparecen con los años de avances médicos.

15.2. EN RELACIÓN CON EL DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio exploratorio, que permite la realización de un análisis de datos retrospectivo. Esto ha permitido un estudio previo exhaustivo de los factores de riesgo encontrados en bibliografía para posteriormente realizar la recogida de datos de nuestra población a estudio. Por este motivo, se han analizado una larga lista de variables relacionadas con las complicaciones neurológicas en general, y posteriormente se ha podido estudiar su posible relación con cada tipo de complicación de forma independiente.

16. LIMITACIONES

16.1. EN RELACIÓN CON EL TAMAÑO MUESTRAL

A pesar de tratarse de la serie más larga de pacientes pediátricos sometidos a TPH, el hecho de que las complicaciones neurológicas aparecen en un bajo número de pacientes, y que además las complicaciones son varias, el número de pacientes que presentan una determinada complicación es bajo. Es cierto que cuanto mayor es el tamaño de la muestra, mayor es la precisión de las estimaciones y de las diferencias en el estudio, pero con frecuencia no se puede obtener un tamaño muestral tan grande como el que un investigador pudiera desear. Cuando se trata de enfermedades poco frecuentes, con complicaciones que también son poco frecuentes, es difícil conseguir tamaños muestrales elevados.

16.2. EN RELACIÓN CON EL DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, y esto ya de por sí implica varias limitaciones. Los datos recogidos han sido obtenidos de las historias clínicas de los pacientes, que son completas y exhaustivas, pero no podemos descartar una cierta subjetividad en la exploración física o en la indicación de las pruebas realizadas. Además, es posible que algunas complicaciones estuvieran infradiagnosticadas, en especial en los primeros años de la recogida de datos.

Finalmente, el hecho de incluir una lista tan larga de variables a estudio hace que no podamos descartar que se haya encontrado una asociación debida al azar. Por tanto, los resultados obtenidos deberán ser confirmados en estudios posteriores.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Hamidieh AA, Monzavi SM, Kaboutari M, Behfar M, Esfandbod M. Outcome Analysis of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Total Body Irradiation-Free Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Comparison of Patients with and Without Central Nervous System Involvement. *Biol Blood Marrow Transplant.* diciembre de 2017;23(12):2110-7.
2. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 12 de septiembre de 1957;257(11):491-6.
3. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med.* 13 de septiembre de 1979;301(11):597-9.
4. RT Maziarz S Slater, editor. *Blood And Marrow Transplant Handbook. Comprehensive Guide for Patient Care.*
5. Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, Neto JZ, Loddo G, Pasquini R, et al. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant.* febrero de 2000;25(3):301-7.
6. Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, Kuroda H, Imashuku S. The central nervous system complications of bone marrow transplantation in children. *Eur Radiol.* octubre de 2008;18(10):2048-59.
7. Colombo AA, Marchioni E, Diamanti L, Di Matteo AM, Baldanti F, Furione M, et al. Neurological Complications Involving the Central Nervous System After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation During a Period of Evolution in Transplant Modalities: A Cohort Analysis. *Transplantation.* marzo de 2017;101(3):616-23.
8. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* diciembre de 2009;15(12):1628-33.
9. Rodriguez TE. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1295-304.
10. Chaudhary RK, Dhakal P, Aryal A, Bhatt VR. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Future Oncol.* octubre de 2017;13(25):2297-312.
11. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, et al. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* agosto de 2004;10(8):561-8.

12. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(9):512-20.
13. EBMT Handbook [Internet]. EBMT. [citado 24 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook>
14. Balaguer Rosello A, Bataller L, Lorenzo I, Jarque I, Salavert M, González E, et al. Infections of the Central Nervous System after Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Transplantation or Human Leukocyte Antigen–Matched Sibling Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* enero de 2017;23(1):134-9.
15. Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Boccadoro M, Giaccone L, Bruno B. Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* marzo de 2017;23(3):388-97.
16. Dulamea AO, Lupescu IG. Neurological complications of hematopoietic cell transplantation in children and adults. *Neural Regeneration Research.* junio de 2018;13(6):945.
17. Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Toni F, Castelli I, Ricci E, et al. Central Nervous System Complications in Children Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Pediatr.* 2017;5:105.
18. Saiz A, Graus F. Neurological complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol.* diciembre de 2004;24(4):427-34.
19. Faraci M, Lanino E, Dini G, Fondelli MP, Morreale G, Dallorso S, et al. Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Neurology.* 24 de diciembre de 2002;59(12):1895-904.
20. Azik F, Yazal Erdem A, Tavit B, Bayram C, Tunç B, Uçkan D. Neurological complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, a single center experience. *Pediatr Transplant.* junio de 2014;18(4):405-11.
21. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kaneda M, Watanabe N, Cho Y, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant.* septiembre de 1999;24(6):647-52.
22. boogerd. Cisplatin induced neuropathy: central, peripheral and autonomic nerve involvement. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2128320>
23. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 de marzo de 2014;(3):CD005228.

24. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Semin Clin Neuropsychiatry*. octubre de 2003;8(4):201-16.
25. S.L.U 2017 Viguera Editores. Complicaciones neurológicas en población infantil con leucemia: *Neurología.com* [Internet]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2014350>
26. Kim JY, Kim ST, Nam D-H, Lee J-I, Park K, Kong D-S. Leukoencephalopathy and disseminated necrotizing leukoencephalopathy following intrathecal methotrexate chemotherapy and radiation therapy for central nerve system lymphoma or leukemia. *J Korean Neurosurg Soc*. octubre de 2011;50(4):304-10.
27. Antunes NL, Wolden S, Souweidane MM, Lis E, Rosenblum M, Steinherz PG. Radiation myelitis in a 5-year-old girl. *J Child Neurol*. marzo de 2002;17(3):217-9.
28. Nicola Principi SE. Complications associated with antibiotic administration: neurological adverse events and interference with antiepileptic drugs. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
29. Chow KM, Szeto CC, Hui AC-F, Li PK-T. Mechanisms of antibiotic neurotoxicity in renal failure. *Int J Antimicrob Agents*. marzo de 2004;23(3):213-7.
30. Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med*. 24 de junio de 1996;100(6A):68S-75S.
31. Ekici A, Yakut A, Kural N, Bör Ö, Yimenicioğlu S, Çarman KB. Nonconvulsive status epilepticus due to drug induced neurotoxicity in chronically ill children. *Brain Dev*. noviembre de 2012;34(10):824-8.
32. Landgrave LC, Lock JL, Whitmore JM, Belcher CE. Pediatric cefepime neurotoxicity. *Pediatr Neurol*. diciembre de 2012;47(6):458-60.
33. Teive HAG, Funke V, Bitencourt MA, de Oliveira MM, Bonfim C, Zanis-Neto J, et al. Neurological complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a retrospective study in a HSCT center in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. septiembre de 2008;66(3B):685-90.
34. Song BB, Schacht J. Variable efficacy of radical scavengers and iron chelators to attenuate gentamicin ototoxicity in guinea pig in vivo. *Hear Res*. mayo de 1996;94(1-2):87-93.
35. Selimoglu E. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Curr Pharm Des*. 2007;13(1):119-26.
36. Leis JA, Rutka JA, Gold WL. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *CMAJ*. 6 de enero de 2015;187(1):E52.

37. Kesler A, Goldhammer Y, Hadayer A, Pianka P. The outcome of pseudotumor cerebri induced by tetracycline therapy. *Acta Neurol Scand.* diciembre de 2004;110(6):408-11.
38. Coraggio MJ, Gross TP, Roscelli JD. Nitrofurantoin toxicity in children. *Pediatr Infect Dis J.* marzo de 1989;8(3):163-6.
39. Erkek N, Senel S, Karacan C. Visual hallucinations possibly associated with clarithromycin administration at therapeutic dosage in two children. *Med Princ Pract.* 2009;18(4):332-4.
40. Nambiar S, Rellosa N, Wassel RT, Borders-Hemphill V, Bradley JS. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children. *Pediatrics.* junio de 2011;127(6):e1528-1532.
41. Forte S. 3. FORMA FARMACÉUTICA. :17.
42. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* septiembre de 2011;72(3):381-93.
43. mycamine. ficha técnica micafungina.
44. Weber C, Schaper J, Tibussek D, Adams O, Mackenzie CR, Dilloo D, et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* febrero de 2008;41(3):253-9.
45. Hoskote SS, Annapureddy N, Ramesh AK, Rose K, Jones JP. Valacyclovir and Acyclovir Neurotoxicity With Status Epilepticus. *Am J Ther.* febrero de 2016;23(1):e304-306.
46. Triplett BM, Muller B, Kang G, Li Y, Cross SJ, Moen J, et al. Selective T-cell depletion targeting CD45RA+ reduces viremia and enhances early T-cell recovery compared with CD3-targeted T-cell depletion. *Transpl Infect Dis.* febrero de 2018;20(1).
47. Sisinni L, Gasior M, de Paz R, Querol S, Bueno D, Fernández L, et al. Unexpected High Incidence of Human Herpesvirus-6 Encephalitis After Naive T Cell-Depleted Graft of Haploidentical Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19 de julio de 2018;
48. Grauer O, Wolff D, Bertz H, Greinix H, Kühl J-S, Lawitschka A, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain.* octubre de 2010;133(10):2852-65.
49. HERBERT B. NEWTON. Neurological complications of chemotherapy to the central nervous system. En: *Handbook of Clinical Neurology.*, Elsevier; 2012. p. 903-16.

50. Pustavoitau A, Bhardwaj A, Stevens R. Neurological complications of transplantation. *J Intensive Care Med.* agosto de 2011;26(4):209-22.
51. Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* enero de 2005;35(1):71-6.
52. Barba P, Piñana JL, Valcárcel D, Querol L, Martino R, Sureda A, et al. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* noviembre de 2009;15(11):1439-46.
53. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol.* junio de 2008;29(6):1036-42.
54. Hammerstrom AE, Howell J, Gulbis A, Rondon G, Champlin RE, Popat U. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* abril de 2013;88(4):301-5.
55. Chen BT, Ortiz AO, Daxis A, Torricelli C, Parker P, Openshaw H. Brain imaging findings in symptomatic patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: correlation with clinical outcome. *Eur Radiol.* octubre de 2012;22(10):2273-81.
56. Ferry C, Gemayel G, Rocha V, Labopin M, Esperou H, Robin M, et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* agosto de 2007;40(3):219-24.
57. Hoyt R, Szer J, Grigg A. Neurological events associated with the infusion of cryopreserved bone marrow and/or peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant.* junio de 2000;25(12):1285-7.
58. Windrum P, Morris TCM. Severe neurotoxicity because of dimethyl sulphoxide following peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* febrero de 2003;31(4):315.
59. Dowling MR, Li S, Dey BR, McAfee SL, Hock HR, Spitzer TR, et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(2):199-206.
60. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* diciembre de 2005;11(12):945-56.
61. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host

- disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* junio de 1997;97(4):855-64.
62. Picod A, Bonnin A, Battipaglia G, Giannotti F, Ruggeri A, Brissot E, et al. Defibrotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease Prophylaxis in High-Risk Adult Patients: A Single-Center Experience Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(7):1471-5.
 63. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant.* febrero de 2008;41(3):229-37.
 64. Renaudon-Smith E, De La Fuente J, Bain BJ. Transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol.* noviembre de 2016;91(11):1160.
 65. Martinez MT, Bucher C, Stussi G, Heim D, Buser A, Tsakiris DA, et al. Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* diciembre de 2005;36(11):993-1000.
 66. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 15 de septiembre de 2006;82(5):638-44.
 67. Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus Apher Sci.* agosto de 2002;27(1):3-12.
 68. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood.* 11 de agosto de 2011;118(6):1452-62.
 69. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* agosto de 2005;11(8):571-5.
 70. Cho B-S, Yahng S-A, Lee S-E, Eom K-S, Kim Y-J, Kim H-J, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 27 de octubre de 2010;90(8):918-26.
 71. Dhakal P, Bhatt VR. Is complement blockade an acceptable therapeutic strategy for hematopoietic cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Bone Marrow Transplant.* marzo de 2017;52(3):352-6.

72. Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb H-J, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 11 de marzo de 2003;60(5):842-8.
73. Denier C, Bourhis J-H, Lacroix C, Koscielny S, Bosq J, Sigal R, et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology*. 12 de diciembre de 2006;67(11):1990-7.
74. Koh KN, Park M, Kim BE, Im HJ, Seo JJ. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol*. septiembre de 2010;45(3):164-70.
75. Rubin J, Wide K, Remberger M, Gustafsson B. Acute neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant*. febrero de 2005;9(1):62-7.
76. Stefanou MI, Bischof F. Central and peripheral nervous system immune-mediated demyelinating disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Neuroimmunol*. 15 de junio de 2017;307:74-81.
77. Cao X-Y, Wu T, Lu Y, Wang J-B, Yin Y-M, Lu D-P. [A study of the central nervous system complications after hematopoietic stem cell transplantation.]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. enero de 2010;49(1):42-4.
78. Kang J-M, Kim Y-J, Kim JY, Cho EJ, Lee JH, Lee MH, et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biol Blood Marrow Transplant*. junio de 2015;21(6):1091-8.
79. Sadighi Z, Sabin ND, Hayden R, Stewart E, Pillai A. Diagnostic Clues to Human Herpesvirus 6 Encephalitis and Wernicke Encephalopathy After Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *J Child Neurol*. septiembre de 2015;30(10):1307-14.
80. Zhang X-H, Wang Q-M, Chen H, Chen Y-H, Han W, Wang F-R, et al. Clinical characteristics and risk factors of Intracranial hemorrhage in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. octubre de 2016;95(10):1637-43.
81. Narimatsu H, Miyamura K, Iida H, Hamaguchi M, Uchida T, Morishita Y, et al. Early central nervous complications after umbilical cord blood transplantation for adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. enero de 2009;15(1):92-100.
82. Bhatt VR, Balasetti V, Jasem JA, Giri S, Armitage JO, Loberiza FR, et al. Central Nervous System Complications and Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. octubre de 2015;15(10):606-11.
83. Server A, Bargalló N, Fløisand Y, Sponheim J, Graus F, Hald JK. Imaging spectrum of central nervous system complications of hematopoietic stem cell

- and solid organ transplantation. *Neuroradiology*. febrero de 2017;59(2):105-26.
84. Carrera E, Claassen J, Oddo M, Emerson RG, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients with central nervous system infections. *Arch Neurol*. diciembre de 2008;65(12):1612-8.
 85. Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, Neto JZ, Loddo G, Pasquini R, et al. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant*. febrero de 2000;25(3):301-7.
 86. Hanajiri R, Kobayashi T, Yoshioka K, Watanabe D, Watakabe K, Murata Y, et al. Central nervous system infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. marzo de 2017;10(1):22-8.
 87. Schmidt-Hieber M, Engelhard D, Ullmann A, Ljungman P, Maertens J, Martino R, et al. Central nervous system disorders after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study of the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *J Neurol*. 29 de octubre de 2019;
 88. Robert Wynn SHL. An emerging opportunistic infection: fatal astrovirus (VA1/HMO-C) encephalitis in a pediatric stem cell transplant recipient. *transplant infectious disease*. diciembre de 2016;18(6):960-4.
 89. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, Heinz W, Panse J, Penack O, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2016;27(7):1207-25.
 90. Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, Kastrup O, Turowski B, Schaefer UW, et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. junio de 1999;23(11):1167-76.
 91. Dabscheck G, Silverman L, Ullrich NJ. *Bacillus cereus* Cerebral Abscess During Induction Chemotherapy for Childhood Acute Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. octubre de 2015;37(7):568-9.
 92. Vidanaral AH, Kasper K, Karlowsky J, Walkty A. Successful treatment of *Bacillus cereus* group brain abscesses with a combination of high-dose ciprofloxacin and vancomycin. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*. septiembre de 2017;2(1):64-8.
 93. Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, Pollard AJ. Encephalitis in children. *Archives of Disease in Childhood*. febrero de 2012;97(2):150-61.
 94. Robba C, Crippa IA, Taccone FS. Septic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 02 de 2018;18(12):82.

95. Tauber SC, Eiffert H, Brück W, Nau R. Septic encephalopathy and septic encephalitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(2):121-32.
96. Vu T, Carrum G, Hutton G, Heslop HE, Brenner MK, Kamble R. Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* junio de 2007;39(11):705-9.
97. Zhang X-H, Zhang J-M, Han W, Chen H, Chen Y-H, Wang F-R, et al. Viral encephalitis after haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation: Causative viral spectrum, characteristics, and risk factors. *Eur J Haematol.* mayo de 2017;98(5):450-8.
98. Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz WJ, Zabelina T, Kühl JS, Mousset S, et al. Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica.* enero de 2011;96(1):142-9.
99. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* junio de 2012;47(6):749-56.
100. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 1 de agosto de 2010;12(4):322-9.
101. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood.* 15 de diciembre de 2003;102(13):4255-60.
102. Schmidt-Hieber M, Engelhard D, Ullmann A, Ljungman P, Maertens J, Martino R, et al. Central nervous system disorders after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study of the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *J Neurol.* febrero de 2020;267(2):430-9.
103. Eliassen E, Di Luca D, Rizzo R, Barao I. The Interplay between Natural Killer Cells and Human Herpesvirus-6. *Viruses.* 01 de 2017;9(12).
104. Ciceri F GR. Human Herpesvirus 6 Infection following haploidentical transplantation: immune recovery and outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* diciembre de 2016;22(12):2250-5.
105. Becerra A, Gibson L, Stern LJ, Calvo-Calle JM. Immune response to HHV-6 and implications for immunotherapy. *Curr Opin Virol.* diciembre de 2014;9:154-61.
106. Miyashita N, Endo T, Onozawa M, Hashimoto D, Kondo T, Fujimoto K, et al. Risk factors of human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis after allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* junio de 2017;19(3).
107. Fida M, Hamdi AM, Bryson A, Razonable RR, Saleh OA. Long-term Outcomes of Patients With Human Herpesvirus 6 Encephalitis. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. julio de 2019 [citado 6 de septiembre de 2019];6(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6634437/>
 108. Scheurer ME, Pritchett JC, Amirian ES, Zemke NR, Lusso P, Ljungman P. HHV-6 encephalitis in umbilical cord blood transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* abril de 2013;48(4):574-80.
 109. Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant.* agosto de 2015;50(8):1030-6.
 110. Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis.* septiembre de 2013;57(5):671-81.
 111. Hill JA, Koo S, Guzman Suarez BB, Ho VT, Cutler C, Koreth J, et al. Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* noviembre de 2012;18(11):1638-48.
 112. Mori Y, Miyamoto T, Nagafuji K, Kamezaki K, Yamamoto A, Saito N, et al. High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* noviembre de 2010;16(11):1596-602.
 113. Pichereau C, Desseaux K, Janin A, Scieux C, Peffault de Latour R, Xhaard A, et al. The complex relationship between human herpesvirus 6 and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* enero de 2012;18(1):141-4.
 114. Ogata M, Oshima K, Ikebe T, Takano K, Kanamori H, Kondo T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* noviembre de 2017;52(11):1563-70.
 115. Murakami K, Kohashi S, Sakurai M, Kato J, Toyama T, Koda Y, et al. Hyponatremia associated with human herpesvirus-6 (HHV-6) encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A presentation different from HHV-6 myelitis. *Int J Hematol.* septiembre de 2017;106(3):436-40.
 116. Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, Upchurch K, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology.* 10 de julio de 2007;69(2):156-65.

117. Chik KW, Chan PKS, Li CK, Shing MMK, Lee V, Cheng AF, et al. Human herpesvirus-6 encephalitis after unrelated umbilical cord blood transplant in children. *Bone Marrow Transplant.* junio de 2002;29(12):991-4.
118. Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol.* diciembre de 2006;37 Suppl 1:S52-56.
119. Provenzale JM, vanLandingham KE, Lewis DV, Mukundan S, White LE. Extrahippocampal involvement in human herpesvirus 6 encephalitis depicted at MR imaging. *Radiology.* diciembre de 2008;249(3):955-63.
120. Aoki K, Arima H, Kato A, Hashimoto H, Tabata S, Matsushita A, et al. Human herpes virus 6-associated myelitis following allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol.* octubre de 2012;91(10):1663-5.
121. Hudspeth M, Brown E, Ragucci D, Dixon T, Turner R. Severe pruritus and hypothermia as the primary manifestations of human herpes virus-6 encephalitis after pediatric cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* enero de 2012;47(1):153-4.
122. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* mayo de 2012;22(3):144-55.
123. Fujimaki K, Mori T, Kida A, Tanaka M, Kawai N, Matsushima T, et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol.* diciembre de 2006;84(5):432-7.
124. Nastke M-D, Becerra A, Yin L, Dominguez-Amorocho O, Gibson L, Stern LJ, et al. Human CD4+ T cell response to human herpesvirus 6. *J Virol.* mayo de 2012;86(9):4776-92.
125. Greco R, Crucitti L, Noviello M, Racca S, Mannina D, Forcina A, et al. Human Herpesvirus 6 Infection Following Haploidentical Transplantation: Immune Recovery and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(12):2250-5.
126. Gupta S, Agrawal S, Gollapudi S. Differential effect of human herpesvirus 6A on cell division and apoptosis among naive and central and effector memory CD4+ and CD8+ T-cell subsets. *J Virol.* junio de 2009;83(11):5442-50.
127. de Pagter APJ, Boelens JJ, Scherrenburg J, Vroom-de Blank T, Tesselaar K, Nanlohy N, et al. First analysis of human herpesvirus 6T-cell responses: specific boosting after HHV6 reactivation in stem cell transplantation recipients. *Clin Immunol.* septiembre de 2012;144(3):179-89.
128. Sakai R, Kanamori H, Motohashi K, Yamamoto W, Matsuura S, Fujita A, et al. Long-term outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* septiembre de 2011;17(9):1389-94.

129. Raspall-Chaure M, Armangué T, Elorza I, Sanchez-Montanez A, Vicente-Rasoamalala M, Macaya A. Epileptic encephalopathy after HHV6 post-transplant acute limbic encephalitis in children: confirmation of a new epilepsy syndrome. *Epilepsy Res.* agosto de 2013;105(3):419-22.
130. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* agosto de 2008;42(4):227-40.
131. Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant.* junio de 2010;45(6):979-84.
132. Ayala E, Greene J, Sandin R, Perkins J, Field T, Tate C, et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* mayo de 2006;37(9):851-6.
133. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 15 de febrero de 2002;99(4):1159-64.
134. Fujita Y, Rooney CM, Heslop HE. Adoptive cellular immunotherapy for viral diseases. *Bone Marrow Transplant.* enero de 2008;41(2):193-8.
135. Gerdemann U, Katari UL, Papadopoulou A, Keirnan JM, Craddock JA, Liu H, et al. Safety and clinical efficacy of rapidly-generated trivirus-directed T cells as treatment for adenovirus, EBV, and CMV infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Mol Ther.* noviembre de 2013;21(11):2113-21.
136. Rathore GS, Leung KS, Muscal E. Autoimmune Encephalitis Following Bone Marrow Transplantation. *Pediatr Neurol.* septiembre de 2015;53(3):253-6.
137. Castellano-Sanchez AA, Li S, Qian J, Lagoo A, Weir E, Brat DJ. Primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol.* febrero de 2004;121(2):246-53.
138. Pickhardt PJ, Wippold FJ. Neuroimaging in posttransplantation lymphoproliferative disorder. *AJR Am J Roentgenol.* abril de 1999;172(4):1117-21.
139. Pickhardt PJ, Siegel MJ, Hayashi RJ, Kelly M. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in children: clinical, histopathologic, and imaging features. *Radiology.* octubre de 2000;217(1):16-25.
140. Mashima K, Yano S, Yokoyama H, Saito T, Machishima T, Shimada T, et al. Epstein-Barr Virus-associated Lymphoproliferative Disorder with Encephalitis

- Following Anti-thymocyte Globulin for Aplastic Anemia Resolved with Rituximab Therapy: A Case Report and Literature Review. *Internal Medicine*. 2017;56(6):701-6.
141. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socié G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 14 de mayo de 2009;113(20):4992-5001.
 142. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101(7):803-11.
 143. Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grigg A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant*. marzo de 2000;25(6):657-64.
 144. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J, et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(1):44-9.
 145. Kharfan-Dabaja MA, Ayala E, Greene J, Rojiani A, Murtagh FR, Anasetti C. Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. enero de 2007;39(2):101-7.
 146. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, van de Beek D, Harrison DM, Aksamit AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol*. agosto de 2011;70(2):305-22.
 147. Antonioli L, Borges R, Goldani LZ. BK Virus Encephalitis in HIV-Infected Patients: Case Report and Review. *Case Rep Med*. 2017;2017:4307468.
 148. Green J, Saigal G, Rojas CP, Post MJD. Rare presentation of BK encephalitis in a child: imaging and pathological findings. *Pediatr Radiol*. septiembre de 2012;42(9):1145-8.
 149. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 17 de abril de 2020;
 150. Peggs KS. Reconstitution of adaptive and innate immunity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Cytotherapy*. 2006;8(5):427-36.

151. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 21 de abril de 2020;
152. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-90.
153. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 21 de abril de 2020;
154. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 10 de abril de 2020;
155. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood.* 1 de septiembre de 2002;100(5):1619-27.
156. Schwartz KL, Richardson SE, MacGregor D, Mahant S, Raghuram K, Bitnun A. Adenovirus-Associated Central Nervous System Disease in Children. *J Pediatr.* 2019;205:130-7.
157. Frange P, Peffault de Latour R, Arnaud C, Boddaert N, Oualha M, Avettand-Fenoel V, et al. Adenoviral infection presenting as an isolated central nervous system disease without detectable viremia in two children after stem cell transplantation. *J Clin Microbiol.* junio de 2011;49(6):2361-4.
158. Rubin J, Giraud G, Priftakis P, Wide K, Gustafsson B, Ramqvist T, et al. No detection of BK virus, JC virus, KI, WU and Merkel cell polyomaviruses in cerebrospinal fluid of patients with neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res.* octubre de 2011;31(10):3489-92.
159. Candoni A, Klimko N, Busca A, Di Blasi R, Shadrivova O, Cesaro S, et al. Fungal infections of the central nervous system and paranasal sinuses in onco-haematologic patients. Epidemiological study reporting the diagnostic-therapeutic approach and outcome in 89 cases. *Mycoses.* marzo de 2019;62(3):252-60.
160. Baddley JW, Salzman D, Pappas PG. Fungal brain abscess in transplant recipients: epidemiologic, microbiologic, and clinical features. *Clin Transplant.* diciembre de 2002;16(6):419-24.
161. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis.* junio de 1997;175(6):1459-66.
162. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in

- haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. Intern Med J. diciembre de 2014;44(12b):1333-49.
163. Yuh WT, Nguyen HD, Gao F, Tali ET, Fisher DJ, Mayr NA, et al. Brain parenchymal infection in bone marrow transplantation patients: CT and MR findings. AJR Am J Roentgenol. febrero de 1994;162(2):425-30.
 164. Enzmann DR, Brant-Zawadzki M, Britt RH. CT of central nervous system infections in immunocompromised patients. AJR Am J Roentgenol. agosto de 1980;135(2):263-7.
 165. Jantunen E, Piilonen A, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kähkölä P, Ruutu T, et al. Diagnostic aspects of invasive Aspergillus infections in allogeneic BMT recipients. Bone Marrow Transplant. abril de 2000;25(8):867-71.
 166. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, Sulahian A, Gluckman E, Derouin F, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. Clin Infect Dis. 1 de abril de 2002;34(7):939-43.
 167. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood. 15 de octubre de 2005;106(8):2641-5.
 168. Martino R, Cordonnier C, European Group for Blood and Marrow Transplantation Infectious Diseases Working Party. Toxoplasmosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. abril de 2003;31(7):617-8; author reply 619.
 169. Derouin F, Pelloux H, ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. Clin Microbiol Infect. diciembre de 2008;14(12):1089-101.
 170. Roemer E, Blau IW, Basara N, Kiehl MG, Bischoff M, Günzelmann S, et al. Toxoplasmosis, a severe complication in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: successful treatment strategies during a 5-year single-center experience. Clin Infect Dis. enero de 2001;32(1):E1-8.
 171. Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, Nonami A, Kikushige Y, Kunisaki Y, et al. Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group. Eur J Haematol. octubre de 2007;79(4):317-21.
 172. Martino R, Bretagne S, Rovira M, Ullmann AJ, Maertens J, Held T, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem transplantation. Report of a 5-year survey from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. mayo de 2000;25(10):1111-4.
 173. Foot AB, Garin YJ, Ribaud P, Devergie A, Derouin F, Gluckman E. Prophylaxis of toxoplasmosis infection with pyrimethamine/sulfadoxine

- (Fansidar) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* agosto de 1994;14(2):241-5.
174. Martino R, Maertens J, Bretagne S, Rovira M, Deconinck E, Ullmann AJ, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* noviembre de 2000;31(5):1188-95.
 175. Coplin WM, Cochran MS, Levine SR, Crawford SW. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain.* mayo de 2001;124(Pt 5):1043-51.
 176. Najima Y, Ohashi K, Miyazawa M, Nakano M, Kobayashi T, Yamashita T, et al. Intracranial hemorrhage following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* mayo de 2009;84(5):298-301.
 177. Masetti R, Cordelli DM, Zama D, Vendemini F, Biagi C, Franzoni E, et al. PRES in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. *Pediatrics.* mayo de 2015;135(5):890-901.
 178. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol.* diciembre de 2006;27(10):2179-90.
 179. Zama D, Masetti R, Cordelli DM, Vendemini F, Giordano L, Milito G, et al. Risk factor analysis of posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* diciembre de 2014;49(12):1538-40.
 180. Lee VH, Wijndicks EFM, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol.* febrero de 2008;65(2):205-10.
 181. Servillo G, Bifulco F, De Robertis E, Piazza O, Striano P, Tortora F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med.* febrero de 2007;33(2):230-6.
 182. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* septiembre de 2015;14(9):914-25.
 183. Bartynski W, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. *AJNR.* 2007 [citado 19 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Distinct+Imaging+patterns+and+lesion+distribution+in+posterior+reversible+encephalopathy+syndrome>
 184. Cordelli DM, Masetti R, Ricci E, Toni F, Zama D, Maffei M, et al. Life-threatening complications of posterior reversible encephalopathy syndrome in children. *Eur J Paediatr Neurol.* septiembre de 2014;18(5):632-40.

185. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol.* agosto de 2009;30(7):1371-9.
186. Schmidt V, Prell T, Treschl A, Klink A, Hochhaus A, Sayer HG. Clinical Management of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Series and Review of the Literature. *Acta Haematol.* 2016;135(1):1-10.
187. Maillard SM, Jones R, Owens C, Pilkington C, Woo P, Wedderburn LR, et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* mayo de 2004;43(5):603-8.
188. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum.* noviembre de 2005;52(11):3570-8.
189. Rabinstein AA, Dispenzieri A, Micallef IN, Inwards DJ, Litzow MR, Wijidicks EFM. Acute neuropathies after peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation. *Muscle Nerve.* diciembre de 2003;28(6):733-6.
190. Ostronoff F, Perales M-A, Stubblefield MD, Hsu KC. Rituximab-responsive Guillain-Barré syndrome following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* julio de 2008;42(1):71-2.
191. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci.* junio de 2009;16(6):733-41.
192. Sisinni L, Gich I, Torrent M, Badell I. [Subsequent malignancies after long-term follow-up of pediatric hematopoietic stem cell transplantation]. *An Pediatr (Barc).* marzo de 2019;90(3):157-64.
193. Deeg HJ, Socie G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood.* 15 de marzo de 1998;91(6):1833-44.
194. Adhikari J, Sharma P, Bhatt VR. Risk of secondary solid malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and preventive strategies. *Future Oncol.* 2015;11(23):3175-85.
195. Saad AG, Alyea EP, Wen PY, Degirolami U, Kesari S. Graft-versus-host disease of the CNS after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 20 de octubre de 2009;27(30):e147-149.
196. Kamble RT, Chang C-C, Sanchez S, Carrum G. Central nervous system graft-versus-host disease: report of two cases and literature review. *Bone Marrow Transplant.* enero de 2007;39(1):49-52.
197. Solaro C, Murialdo A, Giunti D, Mancardi G, Uccelli A. Central and peripheral nervous system complications following allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Neurol.* enero de 2001;8(1):77-80.

198. Campbell JN, Morris PP. Cerebral vasculitis in graft-versus-host disease: a case report. *AJNR Am J Neuroradiol.* marzo de 2005;26(3):654-6.
199. Matsuo Y, Kamezaki K, Takeishi S, Takenaka K, Eto T, Nonami A, et al. Encephalomyelitis mimicking multiple sclerosis associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med.* 2009;48(16):1453-6.
200. Openshaw H, Slatkin NE, Parker PM, Forman SJ. Immune-mediated myelopathy after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* abril de 1995;15(4):633-6.
201. Shortt J, Hutton E, Faragher M, Spencer A. Central nervous system graft-versus-host disease post allogeneic stem cell transplant. *Br J Haematol.* enero de 2006;132(2):245-7.
202. Ruggiu M, Cuccuini W, Mokhtari K, Meignin V, Peffault de Latour R, Robin M, et al. Case report: Central nervous system involvement of human graft versus host disease: Report of 7 cases and a review of literature. *Medicine (Baltimore).* octubre de 2017;96(42):e8303.
203. Hartrampf S, Dudakov JA, Johnson LK, Smith OM, Tsai J, Singer NV, et al. The central nervous system is a target of acute graft versus host disease in mice. *Blood.* 7 de marzo de 2013;121(10):1906-10.
204. Polchlopek Blasiak K, Simonetta F, Vargas M-I, Chalandon Y. Central nervous system graft-versus-host disease (CNS-GvHD) after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Case Rep.* 12 de enero de 2018;2018.
205. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* mayo de 2015;29(3):191-204.
206. Elsallabi O, Bhatt VR, Dhakal P, Foster KW, Tendulkar KK. Hematopoietic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* enero de 2016;22(1):12-20.
207. Kraft S, Bollinger N, Bodenmann B, Heim D, Bucher C, Lengerke C, et al. High mortality in hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy with and without concomitant acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(4):540-8.
208. Rudoni J, Jan A, Hosing C, Aung F, Yeh J. Eculizumab for transplant-associated thrombotic microangiopathy in adult allogeneic stem cell transplant recipients. *Eur J Haematol.* septiembre de 2018;101(3):389-98.
209. Kim SS, Patel M, Yum K, Keyzner A. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options. *Transfusion.* febrero de 2015;55(2):452-8.

210. Delios AM, Rosenblum M, Jakubowski AA, DeAngelis LM. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease. *J Neurooncol.* noviembre de 2012;110(2):251-6.
211. de Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* enero de 2000;68(1):36-40.
212. Harder H, Van Gool AR, Cornelissen JJ, Duivenvoorden HJ, Eijkenboom WMH, Barge RMY, et al. Assessment of pre-treatment cognitive performance in adult bone marrow or haematopoietic stem cell transplantation patients: a comparative study. *Eur J Cancer.* mayo de 2005;41(7):1007-16.
213. Meyers CA, Weitzner M, Byrne K, Valentine A, Champlin RE, Przepiorka D. Evaluation of the neurobehavioral functioning of patients before, during, and after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* abril de 1994;12(4):820-6.
214. Syrjala KL, Dikmen S, Langer SL, Roth-Roemer S, Abrams JR. Neuropsychologic changes from before transplantation to 1 year in patients receiving myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Blood.* 15 de noviembre de 2004;104(10):3386-92.
215. Booth-Jones M, Jacobsen PB, Ransom S, Soety E. Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* octubre de 2005;36(8):695-702.
216. Schulz-Kindermann F, Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Zander AR, et al. Cognitive function in the acute course of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* junio de 2007;39(12):789-99.
217. Gallagher H, Andrews PA. Cytomegalovirus infection and abdominal pain with mycophenolate mofetil: is there a link? *Drug Saf.* 2001;24(6):405-12.
218. Sarmiento JM, Munn SR, Paya CV, Velosa JA, Nguyen JH. Is cytomegalovirus infection related to mycophenolate mofetil after kidney transplantation? A case-control study. *Clin Transplant.* octubre de 1998;12(5):371-4.
219. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant.* abril de 2000;14(2):136-8.
220. ter Meulen CG, Wetzels JF, Hilbrands LB. The influence of mycophenolate mofetil on the incidence and severity of primary cytomegalovirus infections and disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* mayo de 2000;15(5):711-4.

221. Siegal D, Keller A, Xu W, Bhuta S, Kim DH, Kuruville J, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biol Blood Marrow Transplant.* noviembre de 2007;13(11):1369-79.
222. Kageyama K, Yamamoto H, Yuasa M, Kaji D, Wada S, Nishida A, et al. Early Central Nervous System Complications after Allogeneic Stem Transplantation: A Single-Center Analysis of 723 Patients Including 456 Cord Blood Recipients. *Blood.* 6 de diciembre de 2014;124(21):2468-2468.
223. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 19 de 2016;127(20):2427-38.
224. Betts BC, Young J-AH, Ustun C, Cao Q, Weisdorf DJ. Human Herpesvirus 6 Infection after Hematopoietic Cell Transplantation: Is Routine Surveillance Necessary? *Biol Blood Marrow Transplant.* octubre de 2011;17(10):1562-8.
225. HHV6 Foundation. HHV-6 Reactivation linked to complications in Allogenic Stem Cell Transplantation | HHV-6 Foundation | HHV-6 Disease Information for Patients, Clinicians, and Researchers | Apply for a Grant [Internet]. [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://hhv-6foundation.org/transplant-complications/hhv-6-reactivation-linked-to-complications-in-allogenic-stem-cell-transplantation>
226. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, Bleyzac N. Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children. *Ann Pharmacother.* diciembre de 2014;48(12):1580-4.
227. van der Schaaf MR, Hené RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension.* enero de 1995;25(1):77-81.
228. Banerjee JS, Heyman M, Palomäki M, Lähteenmäki P, Arola M, Riikonen PV, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Risk Factors and Impact on the Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Nordic Protocols. *J Pediatr Hematol Oncol.* enero de 2018;40(1):e13-8.
229. Raza S, Ullah K, Ahmed P, Satti TM, Kamal MK, Chaudhry Q-N. Cyclosporine induced neurotoxicity in a stem cell transplant recipient. *J Pak Med Assoc.* diciembre de 2007;57(12):611-3.
230. Caselli D, Rosati A, Faraci M, Podda M, Ripaldi M, Longoni D, et al. Risk of Seizures in Children Receiving Busulphan-Containing Regimens for Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* febrero de 2014;20(2):282-5.

231. Eberly AL, Anderson GD, Bubalo JS, McCune JS. Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. *Pharmacotherapy*. diciembre de 2008;28(12):1502-10.
232. Tsujimoto S-I, Shirai R, Utano T, Osumi T, Matsumoto K, Shioda Y, et al. Comparison of clonazepam and levetiracetam in children for prevention of busulfan-induced seizure in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. marzo de 2020;111(3):463-6.
233. Akiyama K, Kume T, Fukaya M, Shiki I, Enami T, Tataru R, et al. Comparison of levetiracetam with phenytoin for the prevention of intravenous busulfan-induced seizures in hematopoietic cell transplantation recipients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(4):717-21.
234. Nakashima T, Tanaka T, Koido K, Nishibuchi Y, Hashimoto H, Ito A, et al. Comparison of valproate and levetiracetam for the prevention of busulfan-induced seizures in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. junio de 2019;109(6):694-9.
235. Chaguaceda C, Aguilera-Jiménez V, Gutierrez G, Roura J, Riu G. Oral levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizures in adult hematopoietic cell transplant. *Int J Clin Pharm*. 6 de febrero de 2020;
236. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E, et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology*. abril de 1996;46(4):1004-9.
237. Labrador J, Lopez-Anglada L, Perez-Lopez E, Lozano FS, Lopez-Corral L, Sanchez-Guijo FM, et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Haematologica*. marzo de 2013;98(3):437-43.
238. Pihusch R, Salat C, Schmidt E, Göhring P, Pihusch M, Hiller E, et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation*. 15 de noviembre de 2002;74(9):1303-9.
239. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 2 de julio de 1998;339(1):5-11.
240. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 15 de 2018;4:18010.
241. Pruitt AA, Graus F, Rosenfeld MR. Neurological Complications of Transplantation. *Neurohospitalist*. enero de 2013;3(1):24-38.

18. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Gérmenes más frecuentemente responsables de infección en el receptor de TPH.....	51
Tabla 2. Enfermedad de base de los pacientes.....	113
Tabla 3. Serologías IgG previas al TPH, tanto de donante como de receptor....	114
Tabla 4. Fuente de progenitores hematopoyéticos.....	115
Tabla 5. Análisis de características demográficas y del TPH y su relación con la aparición de complicaciones neurológicas (CN).....	128
Tabla 6. Características de los tratamientos recibidos y su relación con la aparición de complicaciones neurológicas.....	130
Tabla 7. Complicaciones no neurológicas y su relación con la aparición de complicaciones neurológicas.....	131
Tabla 8. Relación entre mortalidad y secuelas con la presencia de complicaciones neurológicas.....	132
Tabla 9. Relación entre los diferentes tipos de complicaciones neurológicas y la mortalidad.....	132
Tabla 10. Análisis multivariado mediante regresión logística de los factores para el desarrollo de CN.....	133
Tabla 11. Días para el inicio de la clínica según tipo de CN.....	134
Tabla 12. Características de los pacientes con infección del SNC.....	136
Tabla 13. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones de SNC.....	141
Tabla 14. Análisis multivariado de los factores de riesgo para desarrollar infección sobre SNC.....	142
Tabla 15. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones cerebrovasculares.....	145
Tabla 16. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones...	149
Tabla 17. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de PRES.....	153
Tabla 18. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de encefalopatía...	157
Tabla 19. Características de los pacientes afectados de complicaciones sobre el SNP.....	159

Tabla 20. Análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de CN sobre SNP.....	162
Tabla 21. Causa principal de éxitus.....	165
Tabla 22. Características de los pacientes que presentaron secuelas neurológicas.....	171

19. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Edad de los pacientes.....	111
Figura 2. Tipos de TPH.....	115
Figura 3. Tipo de complicación neurológica.....	120
Figura 4. Complicaciones sobre sistema nervioso central.....	121
Figura 5. Complicaciones sobre sistema nervioso periférico.....	122
Figura 6. Complicaciones neurológicas en el período preimplante (0-30 días).....	124
Figura 7. Complicaciones neurológicas en el período post-TPH precoz (30-100 días).....	125
Figura 8. Complicaciones neurológicas en el período post-TPH tardío (>100 días).....	127
Figura 9. Días para el inicio de la clínica según tipo de CN.....	134
Figura 10. Aparición de complicaciones neurológicas a lo largo del seguimiento..	135
Figura 11. Supervivencia global de los pacientes sometidos a TPH.....	166
Figura 12. Supervivencia relacionada con la aparición de complicaciones neurológicas.....	167
Figura 13. Supervivencia en función de la gravedad de la CN.....	168
Figura 14. Supervivencia en función del tipo de CN.....	169

20. ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1. Fase de acondicionamiento y pre-implante.....	200
Algoritmo 2. Fase post-implante precoz.....	202
Algoritmo 3. Fase post-implante tardío.....	203

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia,
Medicina Preventiva i Salut Pública

Los que suscriben, Dra. Isabel Badell Serra (Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Profesora Titular de Pediatría de la UAB y Dra. Susana Boronat Guerrero (Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Profesora Asociada de la UAB.

CERTIFICAN que:

El presente trabajo: "Complicaciones neurológicas en niños sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos", presentado por Eulàlia Turón Viñas, licenciada en Medicina por la Universidad de Barcelona, para optar al grado de Doctor por la Universidad Autònoma de Barcelona ha sido desarrollado bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su lectura y defensa pública.

Barcelona, a 13 de julio de 2020



Fdo. Dra. Isabel Badell Serra



Fdo. Dra. Susana Boronat Guerrero