

MORBILIDAD ASOCIADA AL SOPORTE TRANSFUSIONAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Martha Vizcaino Valderrama*, Amaranto Suárez Mattos**
Jorge Alberto Hernández Künzel***, Alexandra Restrepo***

RESUMEN

Introducción: La leucemia aguda representa el cáncer más común en pediatría. Los tratamientos actuales hacen necesario un soporte hematológico constante que incrementa los riesgos de complicaciones como fiebre, reacciones alérgicas, reacciones inmunológicas, infecciones y reacción injerto contra huésped.

Objetivo: El presente trabajo se realizó con el objetivo de determinar la morbilidad asociada con el soporte transfusional en pacientes pediátricos con leucemia aguda, para lo cual se realizó un estudio retrospectivo en pacientes transfundidos menores de 15 años con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica entre enero de 1999 y julio de 2000.

Materiales, métodos y resultados: Se analizaron 75 pacientes. Se administraron en total 468 transfusiones: 218 (46,6%) unidades de glóbulos rojos empacados y 250 (53,4%) unidades de plaquetas; se trataron 257 (54,9%) unidades ya fuera con irradiación, filtro de leucocitos o técnica de aféresis. Las complicaciones derivadas de la transfusión fueron escasas (1,92%): tres relacionadas con la administración de glóbulos rojos: fiebre, exantema y hemólisis; y seis relacionadas con la transfusión de plaquetas: urticaria, refractariedad plaquetaria y anafilaxis.

Conclusión: En la población pediátrica con diagnóstico de leucemia aguda en el Instituto Nacional de Cancerología la morbilidad asociada a las transfusiones durante el año y medio del estudio fue baja y no se pudo establecer su relación con el tratamiento que se da a los productos transfundidos.

Palabras clave: leucemia aguda, transfusión sanguínea, niñez.

ABSTRACT

Introduction: Acute leukemia represents the most common cancer in pediatrics. The current treatments made necessary a hematological support which increases the risks of complications, like fever, immunologic reaction, infections and, graft versus host disease.

Objective: The objective of the present study was to determine the morbidity associated with transfusion support in pediatric patients with acute leukemia.

Design, methods, and results: We carried out a retrospective study in patients younger than 15 years old with diagnosis of acute lymphoblastic and

* Hemato-oncóloga Pediatra
Departamento de Oncología
Pediátrica INC.
** Oncólogo
Pediatra
Departamento de Oncología
Pediátrica INC.
*** Especialista
en Entrenamiento
Departamento de Oncología
Pediátrica INC.

Recibido el 10 de Junio de 2002 y aceptado para publicación el 2 de julio de 2002.

Correspondencia: Dra. Martha Vizcaino Valderrama, Oncología Pediátrica INC, Calle 1ª # 9-85.

mieloblastic leukemia, who received one or more transfusions between January 1999 and July 2000. seventy five patients were studied; 468 transfusions were applied: 218 (46,6%) with red cells and 250 (53,4%) with platelets; there were 257 (54,9%) units irradiated, leucocytes depleted filter, or aphaeresis technique. There were few complications (1,92%), three related to red cells transfusion: fever, exanthema and hemolysis; and six related to platelets: refractariness, anaphylaxis, and rash.

Conclusions: In the pediatric population with diagnosis of acute leukemia in the INC during one and a half year, the morbidity associated with transfusions was low and couldn't be related to the treatment given to the transfused products.

Key words: Acute leukemia, child, transfusion.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en pediatría representa el 2% de todos los casos de cáncer en el mundo y constituye la primera causa de muerte por enfermedad crónica no infecciosa.⁽¹⁾ La leucemia aguda representa del 27% al 35% de los casos.⁽²⁾ El compromiso de la médula ósea por enfermedad y por los tratamientos intensivos utilizados obliga al uso de un soporte transfusional agresivo que permita corregir complicaciones graves como anemia y trombocitopenia, pero, a la vez expone al paciente al riesgo de reacciones transfusionales.⁽³⁻¹³⁾ La frecuencia de reacción adversa transfusional es del 3,6%, siendo las alérgicas las más frecuentes (58%), seguidas por la fiebre (41%) y, con menor frecuencia, por reacción hemolítica retardada, reacciones inmunológicas, infecciones y, la más grave, la reacción de injerto contra huésped. La mayor parte de estas complicaciones se pueden prevenir mediante la selección cuidadosa de los donantes, la utilización de criterios claros y definidos sobre las indicaciones de transfusión y el uso de técnicas de aféresis, irradiación de los hemoderivados y filtros deleucocitadores.^(15, 17-19, 24-27, 29-50)

Se llevó a cabo un estudio con el propósito de determinar la morbilidad relacionada con las transfusiones en pacientes pediátricos con leucemia aguda que recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo entre enero de 1999 y junio del 2000. Se incluyeron 75 pacientes con edades entre 0 y 15 años, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA), que hubieran recibido una o más transfusiones durante el período de tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de agrupación, dispersión, diferencia de proporciones y la prueba de X^2 con una significancia $P < 0,05$.

RESULTADOS

Los pacientes con LLA constituyeron el 86,7% (65) de los casos, y el 13,3% correspondieron a LMA; hubo predominio del género masculino: 62,7% (47). Las características demográficas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con leucemia aguda en el INC que requirieron soporte transfusional (Enero/99 a Julio/00)

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	TRANSFUSIONES	PACIENTES	%
SEXO			
MASCULINO		47	62,7
FEMENINO		28	37,3
EDAD			
0 A 2 años		18	24
3 A 9 años		45	60
10 a 15 años		12	16
DIAGNÓSTICO			
LLA-RIESGO ESTÁNDAR (BFM)		19	25,3
LLA-RIESGO INTERMEDIO		7	9,3
LLA-RIESGO ALTO		39	52
LMA M2		4	5,3
LMA M3		2	2,7
LMA M4		1	1,3
LMA M5		2	2,7
LMA M7		1	1,3
NÚMERO TRANSFUSIONES			
1 A 4		41	54,6
5 A 8		15	20,0
9 A 35		19	25,4
PRODUCTO TRANSFUNDIDO			
GRE	115		24,5
PLAQUETAS	147		31,4
AMBOS (GRE - PLAQUETAS)	103		44,1
TOTAL	468		

Se practicaron un total de 468 transfusiones, 349 en pacientes con LLA, observándose que, en promedio, los pacientes con LMA requirieron el doble de transfusiones (Md 7.0 [2 - 35]) que los pacientes con LLA (Md 3 [1 - 22]). Se realizaron 147 transfusiones (31,4%) de plaquetas y 115 transfusiones (24,5%) de glóbulos rojos empacados, y ambos hemoderivados fueron transfundidos en 103 ocasiones (44,1%). Del total de 218 transfusiones realizadas con glóbulos rojos empacados, el 43,1% (94) de las unidades fueron sometidas a irradiación, mientras que de las 250 unidades de plaquetas transfundidas, el 54,4% (136) fueron irradiadas. Se utilizó filtro de leucocitos en el 1,83% (4) de las unidades de glóbulos rojos y en 2,8% (7) de las de plaquetas.

Se observaron reacciones transfusionales agudas asociadas a la administración de glóbulos rojos empacados y de plaquetas en el 1,92% (9 reacciones) de las transfusiones hechas a los pacientes hospitalizados; no se describe ninguna en los niños transfundidos en forma ambulatoria. Las complicaciones relacionadas con la administración de glóbulos rojos fueron fiebre (1), exantema (1) y hemólisis (1), mientras que, con la administración de plaquetas se presentaron 4 pacientes con refractariedad plaquetaria, un choque anafiláctico y una urticaria. En 5 de los 9 pacientes con reacción transfusional, los hemoderivados habían sido irradiados (tabla 2). No hubo mortalidad asociada a reacción transfusional.

Tabla 2. Complicaciones relacionadas con transfusión de hemoderivados en los pacientes con leucemia aguda en el INC (Enero/99 a Julio/00)

HEMODERIVADO	REACCIÓN	NÚMERO	TRATAMIENTO
Glóbulos rojos	Fiebre no Hemolítica	1	Irradiado
	Hemólisis	1	Irradiado
	Exantema alérgico	1	No
Plaquetas	Refractariedad	4	Irradiado (3) No irradiado (1)
	Choque anafiláctico	1	No
	Urticaria	1	No

DISCUSIÓN

La leucemia aguda es la enfermedad neoplásica maligna más común en pacientes pediátricos, y de ellas la LLA representa del 75% al 80% de los casos, y la LMA, un 15% aproximadamente; la distribución por diagnóstico y edad de los pacientes con leucemia aguda que recibieron transfusiones de productos sanguíneos en nuestro servicio corresponde a la frecuencia de presentación informada en pediatría. Estos pacientes con falla medular son sometidos a quimioterapia intensiva por su enfermedad de base, lo que obliga a mantener un soporte hematológico adecuado, con el riesgo de aumentar la morbilidad no sólo por la enfermedad, sino también por las reacciones transfusionales, reportadas en la literatura en un 3,6%.⁽⁶⁻¹²⁾

Nosotros observamos que el mayor número de transfusiones fue administrado a pacientes con LLA; sin embargo, los pacientes con LMA requirieron un promedio mayor de transfusiones que los pacientes con LLA (medianas de 7 y 3 respectivamente), lo cual se explica por la intensidad del tratamiento, que lleva a aplasia grave en estos pacientes. De manera similar a lo informado por otros autores,^(6,24,26-28) el soporte hematológico de plaquetas en los niños con leucemia aguda fue el más requerido. Teniendo en cuenta que la trombocitopenia es la principal causa de sangrado en el niño con cáncer, es de esperarse que la transfusión de plaquetas se constituya en la principal forma de apoyo hematológico.

En el presente estudio, la frecuencia de reacciones transfusionales agudas fue menor de lo informado en la literatura,⁽⁶⁻¹²⁾ observándose sólo un 1,92%, representado por reacción febril, exantema, hemólisis, refractariedad plaquetaria y un episodio de choque anafiláctico, sin que hubiera mortalidad secundaria. Esta baja morbilidad relativa puede deberse al pequeño número de pacientes estudiados y a la menor vigilancia sobre la transfusión en el paciente ambulatorio. Si bien la utilización de técnicas de prevención de reacciones desfavorables, como la aféresis, la deleucocitación y la irradiación de los derivados sanguíneos, ha demostrado su utilidad en la práctica clínica,^(6-12,16,18,19,32-38,40) en este estudio no es posible atribuir la baja frecuencia observada de reacciones adversas al uso de irradiación o filtros deleucocitadores, ya que su utilización fue mínima; además, la información obtenida de forma retrospectiva puede alterar los resultados.

Concluimos que es necesario el diseño de estudios prospectivos con miras a determinar la verdadera frecuencia de presentación de reacciones transfusionales inmediatas y tardías en nuestra institución, tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios.

REFERENCIAS

1. Robins L. *General principles of the epidemiology of childhood cancer*. In: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition. Lippincott Raven Publishers. Philadelphia-New York. 1997. p. 1-11.
2. Lanzkowsky Ph. *Leukemias*. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Third Edition. Academic Press. 1999. p. 359-413.
3. Pui C-H. *Childhood Leukemias*. *N Engl J Med* 1995;332:561-585.
4. Argolin J, Poplack D. *Acute lymphoblastin leukemia*. In: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition. Lippincott Raven Publishers. Philadelphia-New York. 1997. p. 409-62.
5. Golub T, Weinstein H, Grier H. *Acute myelogenous leukemia*. In: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition. Lippincott Raven Publishers. Philadelphia-New York. 1997. p.463-82.
6. Buchanan G. *Hematologic supportive care of pediatric cancer patient*. In: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Third Edition. Lippincott Raven Publishers. Philadelphia-New York. 1997. p.1051-68.
7. Rossi E, Simon T. *Trombocytopenia and platelets transfusion*. In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine*. Second edition. Baltimore Williams-Wilkins; 1996. p.257-62.
8. Heyman M, Schiffer C. *Platelet transfusion in patient receiving chemotherapy*. In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine*. Second edition. Baltimore Williams-Wilkins; 1996. p.263-74.
9. Webb J, Anderson K. *Transfusion support in acute leukemias*. *Sem Oncol* 1994;24:141-46.
10. Walter D. *Leukoreduced blood components laboratory and clinical*. In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of transfusion medicine*. Second edition. Baltimore Williams-Wilkins; 1996. p.353-74.
11. Leitman S. *Leukocyte inactivation by blood irradiation*. In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine*. Second edition. Baltimore Williams-Wilkins; 1996. p.375-83.
12. Bowden R, Slichter S, Sayers M et al. *Use of leukocyte depleted platelets and citomegalovirus seronegative red blood cells for prevention of primary citomegalovirus infection after marrow transplant*. *Blood* 1991;78:246-50.
13. Lanzkowsky Ph. *Supportive care and management of oncology emergencies*. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Third Edition. Academic Press. 1999. p. 669-718.
14. Lorenzo M, Davis JW, Negin S, Kaups K, Parks S, Brubaker D et al. *Can ringer's lactate be used safely with blood transfusions?*. *Am J Surg* 1998;175:308-310.
15. Manno S. *Novedades en transfusiología*. *Clín Ped N Am* 1997;4:743-55.

16. Shulman I. *Transmission of parasitic infections by blood transfusion.* In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine. Second edition.* Baltimore Williams-Wilkins; 1996. p.733-38.
17. Bordin J, Heddle N, Blajchman. *Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products.* *Blood* 1994;84:1703-21.
18. Marwijk M, Prooijein H, Moes M et al. *Use of leukocyte depleted platelet concentrates for the prevention of refractoriness and primary HLA alloimmunization: A prospective randomized trial.* *Blood* 1991;77:201-5.
19. Barnard D, Feusner J, Wolff L. *Blood component therapy.* In: Ablin A. *Supportive Care of Children With Cancer. Second edition.* The Johns Hopkins University Press. Baltimore. 1997. p.37-46.
20. Roberts G, Sacher R. *Transfusion associated graft versus host disease.* In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine. Second edition.* Baltimore Williams-Wilkins; 1996. p.785-802.
21. Moroff G, George V, Siegl A et al. *The influence of irradiation on stored platelets.* *Transfusion* 1986;26:453-6.
22. Anderson K, Weinstein H. *Transfusion associated graft versus host disease.* *N Eng J Med* 1990; 323:315-21.
23. Greenbaum B. *Transfusion associated graft versus host disease: Historical perspectives, incidence and current use of irradiated blood products.* *J Clin Oncol* 1991;9:1889-1902.
24. Norol F, Bierfling PH, Roudot-Thoraval F, Le Coeur F, Rieux C, Lavaux A et al. *Platelet transfusion: a dose response study.* *Blood* 1998;92(4):1448-53.
25. Kruskall M. *The perils of platelet transfusions.* *N Eng J Med* 1997;337(26):1914-15.
26. Sintnicolaas K, Sizoo W et al. *Delayed alloimmunization by random single donor platelet transfusion. A randomized study to compare single donor and multiple donor platelet transfusions in cancer patient with severe thrombocytopenia.* *Lancet* 1981;1:750-53.
27. Schiffer C, Slichter S. *Platelet transfusions from single donors.* *N Eng J Med* 1982;307:245-47.
28. Simon T. *Plateletpheresis.* In: Rossi E., Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of transfusion medicine. Second edition.* Baltimore Williams-Wilkins; 1996. Pg.547-50.
29. Wandt H, Frank M, Ehninger G et al. *Safety and cost effectiveness of a 10x10/lt trigger for prophylactic platelet transfusion compared with the traditional 20x10/lt trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with leukemia.* *Blood* 1998;91:3601-06.
30. Gmur J, Burger J, Schanz U et al. *Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukemia.* *Lancet* 1991;338:1223-26.
31. Williamson L, Wimpers J, Williamson P et al. *Bedside filtration of blood products in the prevention of HLA alloimmunization: a randomized study.* *Blood* 1994;83:3028-35.
32. Heddle N, Blajchman M. *The leukodepletion of cellular blood products in the prevention of HLA alloimmunization and refractoriness to allogeneic platelet transfusion.* *Blood* 1995;85:603-5.
33. Sintnilaas K, Marwijk M, Prooijein H et al. *Leukocyte depletion of random single donor platelet transfusions does not prevent secondary human leukocyte antigen alloimmunization and refractoriness: a randomized prospective study.* *Blood* 1995;85:824-28.
34. Saarinen U, Kekomaki R, Siimes M, et al. *Effective prophylaxis against platelet refractoriness in multitransfused patients by used or leukocyte free bloods components.* *Blood* 1990;75:512-17.
35. Friedberg R, Donnelly S, Boyd J et al. *Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization.* *Blood* 1993;8:3428-34.
36. Brecher M. *Hemolytic transfusion reactions.* In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine. Second edition.* Baltimore Williams-Wilkins; 1996. p.747-64.

37. Stack J, Judge J, Snyder E. Febrile and nonimmune transfusion reaction. In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine*. Second edition. Baltimore Williams-Wilkins; 1996. P.773-84.
38. Pierce R, Reich L, Mayer K. Hemolysis following platelet transfusions from ABO incompatible donors. *Transfusion* 1985;25:60-62.
39. Carreras L. Efectos secundarios inmunológicos y no inmunológicos de la hemoterapia. En: *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Ediciones Universidad de Salamanca. 1992. Tomo IV. p.279-92.
40. The trial to reduce alloimmunization to platelets study group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. *N Eng J Med* 1997;337(26):1861-9.
41. Hamerschlack N. Enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión. En: *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Ediciones Universidad de Salamanca. 1992. Tomo IV. p.293-301.
42. Alter H. Transfusion transmitted non A, non B and Hepatitis C virus. In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine*. Second edition. Baltimore Williams-Wilkins; 1996. p.687-98.
43. Busch M. Transfusion associated AIDS. In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine*. Second edition. Baltimore Williams-Wilkins; 1996. 699-708.
44. Gunter K, Luban N. Transfusion transmitted Cytomegalovirus and Epstein Barr virus disease. In: Rossi E, Simon LP, Moss G, Goult S. *Principles of Transfusion Medicine*. Second edition. Baltimore Williams-Wilkins; 1996. 717-32.
45. Wick M, Moore S, Taswell H. Non A non B hepatitis associated with blood transfusion. *Transfusion* 1985;25:93-98.
46. Arico M, Maggiore G, Silini E et al. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994;84:2919-22.
47. Paul M, Sanders J, Ruggiero F, Andrews T, Ungar D, Eyster E. Chronic hepatitis C virus infection in leukemia survivors: prevalence, viral load, and severity of liver diseases. *Blood* 1999;93(11):3672-77.
49. Regan F, Hewitt P, Barbara J, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20.000 units of blood. *BMJ* 2000;320:403-6.
50. Registro Institucional de Cáncer. Subdirección de Epidemiología, Registro, Investigación Clínica, Promoción y Prevención. Instituto Nacional de Cancerología. 1998.