

Análisis retrospectivo de las características en torno a la muerte de pacientes sometidos a trasplante hemopoyético

Retrospective analysis of characteristics concerning death in patients undergoing Stem Cell Transplant

Rosana Panadero, Cristina San Roman, Lourdes Suela, Vanesa González, Jose L. Díez-Martín, Sonsoles Carrasco, Pascual Balsalobre.
Unidad de Trasplante de Médula Osea. HGU "Gregorio Marañón"

Correspondencia:

Sonsoles Carrasco
Unidad de Trasplante de Médula Osea.
HGU Gregorio Marañón
Dr Esquerdo, 46
28007 Madrid
pbl7093@mixmail.com

RESUMEN

El trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico eficaz en el tratamiento de diversas enfermedades quimio y radiosensibles, siendo en algunos casos la única opción terapéutica. Sin embargo, este tratamiento está asociado a complicaciones que generan disconfort y que son potencialmente mortales (toxicidad, EICH, infecciones, recaída de la enfermedad etc). En definitiva, la muerte es un evento frecuente en pacientes sometidos a TPH que ha sido poco explorado

Objetivo: Explorar las condiciones en las que mueren los pacientes trasplantados en nuestra institución.
Metodología: Análisis descriptivo y retrospectivo. **Sujetos de estudio:** Adultos con TPH en el HGU "Gregorio Marañón" que murieron entre Oct00 y Sep03 (32 pacientes). **Variables:** *Edad, sexo, tipo de TPH, fechas de trasplante y fallecimiento.* En los pacientes que murieron en el hospital: *Motivo del último ingreso, cambio a una actitud paliativa, control de síntomas, comentarios médicos y de enfermería sobre la situación de los pacientes durante la última semana de vida.*

Análisis estadístico: Recuento de frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Los comentarios en torno a la sintomatología del paciente en su fase final se analizarán con objeto de identificar categorías cuantificables de forma global y por subgrupos.

Palabras clave: Trasplante de progenitores hemopoyéticos, muerte, cuidados paliativos, Enfermería

ABSTRACT

Stem Cell Transplantation (SCT) is a procedure useful to treat several radio and chemosensitive diseases, being the only curative option in some cases. Nevertheless, this procedure is associated with complications which are uncomfortable and eventually life-threatening (toxicity, GvHD, infections, relapse/progression, etc). In summary death is a frequent event among patients undergoing SCT that has been poorly studied.

Objective: To explore the conditions in which patients transplanted in our institution died.

Methodology: Descriptive and retrospective analysis. **Patients:** Adult patients transplanted in our institution who died between Oct-00 and Sep-03 (32 patients). **Variables:** *Age, sex, type of SCT, dates of transplant and death.* In patients who died in the hospital: *Reason of last admission, change to a palliative approach, control of symptoms and comments from physicians and nurses about the patient conditions during the last week of life.*

Statistical analysis: Frequencies of categorical variables and median of quantitative variables. Comments regarding patients' symptomatology will be categorised before quantification. Subgroups will be analysed separately.

Key words: Stem Cell transplantation, death, palliative care, Nursing

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) es un procedimiento multidisciplinar, agresivo y altamente tecnificado que se ha demostrado eficaz en el tratamiento inicial y de rescate de un amplio rango de alteraciones, congénitas o adquiridas, del sistema hematopoyético, así como de procesos malignos radio y/o quimiosensibles (1). El recurso a esta estrategia terapéutica ha sido exponencialmente creciente hasta finales de los 90, con la incorporación de nuevas modalidades de trasplante y nuevas indicaciones. A finales de la citada década el Grupo Europeo de Trasplante de

Sangre y Médula (EBMT) había registrado datos de más de 130.000 procedimientos, el 67% autólogos, en 35 países (2).

El TPH es un procedimiento de terapia celular que pretende la sustitución o la restitución de un sistema hemopoético, previamente alterado, por otro sano capaz de reconstituir una hemopoyesis normal a largo plazo. Los progenitores hemopoéticos, obtenidos de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical, pueden proceder del mismo paciente (*Trasplante autólogo*), o de un donante -familiar o no emparentado- histocompatible (*Trasplante alogénico*) (3).

El fundamento terapéutico del trasplante autólogo de progenitores hemopoéticos (AutoTPH) se basa fundamentalmente en la intensificación quimioterápica. Numerosos datos experimentales y clínicos apoyan la hipótesis de que la dosis de radioterapia y/o de quimioterapia guarda una relación directa con el efecto antitumoral. Sin embargo, el efecto citolítico es inespecífico y, por tanto, la eficacia antitumoral va inevitablemente asociada al daño de otros tejidos sanos. En el caso de la quimioterapia sistémica, estos efectos indeseables van a afectar muy especialmente a tejidos con una importante replicación celular. El paradigma de estos tejidos es el hemopoético. Por ello la mielotoxicidad es el efecto adverso más común asociado a la quimioterapia antitumoral y que, con mayor frecuencia, condiciona reducciones y/o suspensiones de dicho tratamiento, llegando a comprometer su eficacia. La incorporación al arsenal terapéutico de los factores de crecimiento celular obtenidos por tecnología recombinante (rG-CSF fundamentalmente) ha permitido reducir la toxicidad hematológica de la quimioterapia sistémica y, consecuentemente, salvar el techo terapéutico marcado por la misma (complicaciones relacionadas con la neutropenia post-quimioterapia). Sin embargo, el incremento asociado al uso del rG-CSF en las dosis de los agentes antitumorales utilizados en el tratamiento de las enfermedades oncohematológicas tan solo mejoró los índices de regresión tumoral, sin que ello se acompañara de una mayor supervivencia, tanto global como libre de enfermedad. Tal situación planteó la necesidad de seguir incrementando las dosis de agentes citotóxicos, surgiendo el AutoTPH como una estrategia de rescate ante la aplasia medular, de otra forma irreversible, asociada al uso de dosis de citostáticos entre 5 y 10 veces superiores a las administradas en las pautas convencionales. A partir de estas dosis el techo terapéutico de los agentes anticancerosos viene delimitado por las toxicidades extrahemopoéticas.

Técnicamente, el AutoTPH consta de 4 fases (4):

1. Movilización, extracción y criopreservación de progenitores hemopoéticos. Consiste en la obtención de células progenitoras hemopoéticas, las cuales serán utilizadas *a posteriori* con objeto de restaurar la linfopoyesis del paciente sometido a intensificación quimio-radioterápica. Suele hacerse en la fase de tratamiento con esquemas terapéuticos convencionales de la enfermedad oncológica y existen 2 procedimientos de obtención:

- Extracción quirúrgica de **médula ósea**
- Obtención de progenitores hemopoéticos de **sangre periférica** mediante leucoaféresis previa movilización de los mismos desde la médula ósea con la ayuda de factores de crecimiento en ocasiones combinados con quimioterapia.

Tras la colecta, los progenitores han de ser necesariamente congelados para asegurar su viabilidad hasta poder ser reinfundidos tras el *acondicionamiento* (intensificación quimio-radioterápica)

2. Acondicionamiento. Supone la administración de altas dosis de agentes quimioterápicos a lo largo de varios días (5). Se trata de combinaciones de agentes alquilantes (ciclofosfamida, busulfán, melfalán, thiotepa etc) que tienen efectos tóxicos a nivel de diferentes órganos y de gravedad variable. La toxicidad a nivel hematológico y extrahematológico va a condicionar un alto riesgo de hemorragias, de anemia, de infecciones y de otras complicaciones orgánicas. Ello hace recomendable que este procedimiento se lleve a cabo en un entorno protegido (cámaras de aislamiento en ocasiones dotadas de aire filtrado y presión positiva) y con un programa de soporte (nutrición, transfusiones de hemáties y plaquetas radiadas, analgésicos, antieméticos) y profilaxis tóxica (enjuagues bucales con suero salino, anticonvulsivantes) e infecciosa (antibióticos, antifúngicos y antivíricos).

3. Infusión de los PH criopreservados. Coincide con el *día 0* del trasplante y consiste en la transfusión del inóculo a través de un catéter de acceso central.

Tras el **Acondicionamiento** los recuentos hematológicos descienden rápidamente hasta que el paciente se encuentra en situación de aplasia medular. Dicha situación se va a prolongar durante aproximadamente 2 semanas hasta que los progenitores re-infundidos inician la progresiva normalización de los recuentos celulares (**prendimiento**).

En el caso del trasplante alogénico, al efecto antitumoral de la intensificación quimioterápica citada para el caso del trasplante autólogo, hay que añadir el efecto antitumoral vinculado a la alo-reactividad de las células infundidas. Desgraciadamente esta búsqueda inmunoterapia de base celular no solo va dirigida frente a los antígenos tumorales (Efecto injerto contra tumor o EICT) sino también frente a los antígenos "fisiológicos" del receptor del inóculo (Enfermedad injerto contra huésped o EICH). La eficacia del EICT ha sido tan manifiesta (6) que las nuevas tendencias en trasplante en algunos casos se orientan a esquemas donde la intensificación, en combinación con inmunomoduladores, se reduce (mini-alotrasplantes) a los niveles necesarios para evitar que la inmunidad del receptor "impida" el injerto del nuevo inóculo. Esta reducción en la dosis de quimio-radioterapia se ha acompañado de una menor toxicidad asociada a la

misma, lo cual ha permitido eliminar a la edad como un factor limitante, permitiendo alo-trasplantes en sujetos mayores de 60 años (7).

En ocasiones, el trasplante de progenitores hemopoyéticos, concretamente el trasplante alogénico, aunque no sea la única opción terapéutica, si supone la única apuesta totalmente curativa (leucemias agudas con características de mal pronóstico, leucemia mieloide crónica...) (8,9). Sin embargo es una intervención asociada a una alta morbilidad, en ocasiones crónica y muy invalidante, y a complicaciones potencialmente mortales, con una incidencia variable en función del procedimiento (tipo de trasplante y origen de los progenitores hemopoyéticos) y las características clínicas del paciente (diagnóstico, estadio de la enfermedad de base, *performance status*...). Estas complicaciones van a estar relacionadas con el propio trasplante (toxicidad, Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH), infecciones etc) o con la recaída/progresión de la enfermedad de base. En general se estima que la mortalidad precoz relacionada con el procedimiento es inferior al 5% para el trasplante autólogo y del 30-50% a los 6 meses para el trasplante alogénico (10).

A pesar del carácter esencialmente terapéutico del TPH, la aparición de forma precoz de complicaciones graves con riesgo inminente de muerte puede plantear la dicotomía de implementar cuidados intensivos, con tasas de fracaso que pueden alcanzar el 95% de los casos (11,12), o bien optar por un manejo sintomático y por la "no reanimación" en caso de parada cardio-respiratoria (13). Decidir este cambio de actitud no es fácil y puede desencadenar dilemas éticos y tensiones emocionales tanto en el personal asistencial como en la propia familia (14,15), sobre todo en los casos en que los aspectos relacionados con las eventuales complicaciones del proceso y la posibilidad de un desenlace precipitado y fatal no han sido abordados de forma suficiente durante el proceso del consentimiento informado (16).

En los casos mas desesperados, en los que se han agotado las opciones terapéuticas, cuando incluso las posibilidades de fracaso exceden a las de éxito y la indicación del procedimiento es discutible, puede ocurrir que paciente, familiares y médicos opten por este recurso agresivo como una última opción en términos de "uso compasivo", en detrimento de un abordaje mas conservador y sintomático (17,18).

La naturaleza eminentemente curativa y técnica del trasplante hemopoyético ha condicionado que la investigación en este ámbito, tanto desde el punto de vista médico como de enfermería, haya tenido una orientación esencialmente biologicista. Hay que reconocer sin embargo el impulso que en los últimos años ha experimentado la investigación sobre aspectos psicosociales relacionados con el procedimiento (aislamiento, adaptación psicológica, ansiedad...) y calidad de vida en supervivientes a medio-largo plazo, investigación en cualquier caso de origen anglosajón y con una extrapolabilidad a nuestro entorno al menos cuestionable. De lo que no parece que haya duda es de que existe un claro déficit en el abordaje de las situaciones donde la pretendida intención terapéutica del trasplante hemopoyético fracasa, bien sea por las complicaciones tóxicas o infecciosas inherentes al procedimiento o por reaparición de la enfermedad oncológica. Este escenario, en el que ante el agotamiento de las opciones curativas el cuidar cobra todo el protagonismo como objetivo asistencial, es un interesante foco de investigación para enfermería, tanto en su dimensión ética como técnica. Asimismo es de interés el impacto que sobre el paciente, la familia y el profesional tiene la necesidad de hacer frente a un nuevo reto: la muerte digna y tranquila (19).

En función de lo anterior parece lógico señalar que la muerte es un evento relativamente frecuente en el contexto del trasplante hemopoyético. La calidad de la muerte va a estar muy condicionada, no solo por la causa de la misma (complicaciones agudas del procedimiento vs recaída tumoral), sino también por el lugar y el cuidado recibido durante el período inmediatamente anterior al fallecimiento (20). Sin embargo, los aspectos relacionados con la muerte de pacientes sometidos a TPH están poco explorados en la literatura especializada (21), por ello nos parece interesante iniciar un acercamiento a este evento explorando las características de las condiciones en que mueren los pacientes trasplantados en nuestra unidad de trasplante hemopoyético.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ eds. Hematopoietic cell transplantation. 2nd ed. Malden: Blackwell Science;1999.
2. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J and Urbano-Ispizua A. Current Trends in Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Europe. *Blood* 2002; 100: 2374-2386
3. Carrión R, Balsalobre P, Díez-Martin JL. Trasplante de progenitores hematopoyéticos: Trasplante autólogo. En: Villegas dir. Tratado de Medicina (Oxford). Madrid: Planeta (En prensa)
4. Carreras E, Brunet S, Ortega JJ, Sierra J, Urbano-Ispizua A eds. Manual de Trasplante Hemopoyético. 3ª ed. Sabadell: Antares;2004.
5. Porrata LF, Adjei AA. The pharmacologic basis of high dose chemotherapy with haematopoietic stem cell support for solid tumours. *British Journal of Cancer* 2001;85:484-489.
6. Kolb HJ. Adoptive immunotherapy in chimeras for the treatment of leukaemia In: Perry MC, ed. American Society of Clinical Oncology 1999 Educational book. Alexandria, Va: American Society of Clinical Oncology 1999; 235-240
7. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;1997:3390-400
8. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-23

9. Goldman JM. Optimizing treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1997; 337:270-1
10. Besinger WI, Clift R, Martin P, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: A retrospective comparison with marrow transplantation. Blood 1996; 88: 2794-2800
11. Hinds CJ, Martin R, Quinton P. Intensive care for patients with medical complications of haematological malignancy: is it worth it? Schweiz Med Wochenschr 1998; 128(39): 1467-73.
12. Rubinfeld GD, Drawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: A case for evidence-based guidelines. Ann Intern Med 1996; 125: 625-633
13. Kern D, Kettner P, Albrizio M. An exploration of the variables involved when instituting a do-not-resuscitate order for patients undergoing bone marrow transplantation. Oncol Nurs Forum 1992; 19: 635-640
14. Mander T. Haematology and palliative care: An account of shared care for a patient undergoing bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia. Int J Nurs Pract 1997; 3(1): 62-6
15. Dudgeon DJ, Raubertas RF, Doerner K, O'Conner T, Tobin M, Rosenthal S. When does palliative care begin? A needs assessment of cancer patients with recurrent disease. J Palliat Care 1995; 11: 5-9
16. Crawford SW. Decision making in critically ill patients with hematologic malignancy. West J Med 1991; 155: 488-493
17. Andrykowski MA. Psychosocial factors in bone marrow transplantation: A review and recommendations for research. Bone Marrow Transplant 1994; 13: 357-375
18. Snyder D. Ethical issues in Hematopoietic Cell Transplantation. En: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ eds. Hematopoietic cell transplantation. 2nd edition. Malden: Blackwell Science; 1999. 390-397
19. Kelly D, Ross S, Gray B and Smith P. Death, dying and emotional labour: problematic dimensions of the bone marrow transplant nursing role? J Adv Nurs 2000; 32(4): 952-960
20. Stafelt AM, Brodin H, Petterson S, Eklof A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML): A study of cause of death, place of death and type of care during the last week of life. Leuk Res 2001; 25 (8): 673-680
21. Socié G, Veum J, Wingard JR et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. N Eng J Med 1999;341:14-21

OBJETIVOS

Identificar las características en torno a la muerte de los pacientes trasplantados en la Unidad de Trasplante Hemopoyético de un hospital universitario.

METODOLOGIA

Tipo de diseño: Estudio descriptivo y retrospectivo

Ámbito de estudio: Unidad de Trasplante de Médula Osea del HGU "Gregorio Marañón". Madrid. Esta Unidad ofrece 8 habitaciones individuales de aislamiento y pertenece al departamento de Oncología de un hospital universitario que incluye una Unidad de Cuidados Paliativos.

Sujetos de estudio: Pacientes mayores de 18 años incluidos en el programa de trasplante hemopoyético del HGU "Gregorio Marañón" y que hayan fallecido en el período comprendido entre Octubre-00 y Septiembre-03. Durante el período de estudio en esta Unidad se hicieron 66 auto-trasplantes y 41 alo-trasplantes.

Variables:

- Datos de filiación
- Sexo
- Edad
- Diagnóstico
- Tipo de trasplante
- Número de trasplantes
- Fechas de trasplante
- Fecha de muerte
- Causa de muerte
- Lugar de la muerte.

En el caso de pacientes que murieron en el hospital también se recogerán las siguientes variables:

- Motivo del último ingreso (Tratamiento vs manejo sintomático)
- Durante la última semana de vida:
 - Cambio o no hacia un abordaje paliativo (entre los ingresado para un abordaje terapéutico)
 - Control efectivo de síntomas
 - Comentarios sobre la situación del paciente de médicos y enfermeras.

El trasplante como tal o el tratamiento de cualquier complicación asociada al mismo (recaída, infección, toxicidad o EICH) será considerado **abordaje terapéutico**. El ingreso para manejo exclusivamente sintomático será considerado **abordaje paliativo**. La medición del control de síntomas se basará en el análisis de los comentarios disponibles en los registros médicos y de enfermería.

Trabajo de campo:

Se procederá análisis de la historia clínica de los pacientes elegibles para el estudio y los registros MED-A (Minimum Essential Data), que incluyen los datos básicos de todo trasplante comunicado al European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). En los pacientes que fallecieron en el hospital se analizará concretamente el último informe de alta, las hojas de tratamiento y los comentarios médicos y de enfermería correspondientes a la última semana de vida de los pacientes.

Análisis de datos:

Análisis descriptivo de las características de la muestra y del resto de las variables de estudio: Recuento de frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Los comentarios en torno a la sintomatología del paciente en su fase final se analizarán con objeto de identificar categorías cuantificables. Se procederá asimismo al análisis por subgrupos de pacientes que puedan resultar de interés.

Plan de trabajo:

- Enero-Febrero 2004: Profundización en la literatura sobre el tema objeto de estudio
- Febrero-Marzo 2004: Recogida de los datos
- Abril-Mayo 2004: Análisis de los datos y redacción del informe

Aspectos éticos y viabilidad del proyecto: El carácter observacional y retrospectivo del estudio, unido al manejo confidencial de los datos y a una presentación agrupada de los resultados que impide la eventual identificación de los sujetos reales nos induce a obviar la solicitud del consentimiento informado y la autorización por parte del CEIC de nuestro centro.