



11227
52
70

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

INFECCIONES EN PACIENTES CON TRANSPLANTE
DE MEDULA OSEA ALOGENEICO.

EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. MIDORI KATO MAEDA

ASESORES: DR. EUCARIO LEON RODRIGUEZ
DR. SAMUEL PONCE DE LEON ROSALES

MEXICO. D. F.

MAYO, 1995

FALLA DE ORIGEN



INNSZ



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION

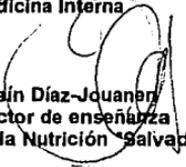
"SALVADOR ZUBIRAN"

**INFECCIONES EN EL PACIENTE
CON TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENEICO**

**EXPERIENCIA EN EL INSITUTO NACIONAL DE NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**



Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Profesor del curso
Medicina Interna



Dr. Efraín Díaz-Juaner
Subdirector de enseñanza
Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"



INDICE

Introducción	1
Justificación	7
Objetivo	8
Material y Método	9
Definiciones operacionales	10
Análisis estadístico	13
Resultados	14
Discusión	24
Consideraciones futuras	36
Conclusiones	38
Bibliografía	40
Figuras, Tablas y Apéndice	50

INTRODUCCION

En 1950 Leon Jacobson observó que se evitaba la muerte de ratones sometidos a dosis letales de radiación, si su bazo se protegía (1). Posteriormente se obtuvo el mismo efecto con la administración de células de la médula ósea (2). Sin embargo no fue hasta 1956, cuando demostraron que el efecto protector era debido a la colonización de la médula ósea del receptor por las células del donador (3,4). A partir de entonces se realizaron diversos estudios en humanos y en la actualidad el avance en el campo de la histocompatibilidad, y la aparición de antibióticos e inmunosupresores han permitido que el trasplante de médula ósea (TMO), sea una medida terapéutica eficaz (5,6,7).

Existen 3 tipos de TMO, autólogo, singénico y alogéneo. En el trasplante autólogo se transplanta médula ósea del propio paciente, y en el singénico de un gemelo idéntico. Ambas formas se utilizan para acortar el periodo de mielosupresión causado por quimioterapia y radioterapia. El tercer tipo es el trasplante de médula ósea alogéneo (TMOA), que se realiza con un donador genéticamente diferente con el que comparte haplotipos del complejo de histocompatibilidad HLA (8). Es útil en el tratamiento de leucemias, linfomas, anemia aplásica (AA) e inmunodeficiencias adquiridas y congénitas.

Si no existe ninguna complicación la función inmunológica es completa con el trasplante autólogo y singénico, aunque en ocasiones los trasplantes con donador

HLA idéntico, tienen determinantes menores del complejo de histocompatibilidad que pueden obstaculizar el injerto del trasplante (9).

En el caso de un TMOA, la maduración del sistema inmune se logra aproximadamente en 2 años (10,11), pero la recuperación depende de varios factores. Uno de ellos es la enfermedad injerto contra huésped (EICH), que prolonga por tiempo indefinido la inmunosupresión (12-14). Es causado por las células T del donador que reconocen a los antígenos de histocompatibilidad del huésped como diferentes, produciendo citotoxicidad y formación de citoquinas que participan en las diversas manifestaciones clínicas. Sin embargo no parece tratarse solamente de una aloreactividad, pues también se ha observado la participación de los antígenos propios del donador (8,15). Para tratar de disminuir la incidencia de la EICH, se ha transplantado médula ósea depletada de células T con anticuerpos monoclonales, que si bien disminuye la incidencia de EICH, también retrasa el injerto de la médula y prolonga la granulocitopenia, condicionando a su vez un mayor número de infecciones (12).

Otros factores que influyen en la recuperación del sistema inmune son la quimioterapia, la radioterapia, los medicamentos para la profilaxis y el manejo de infecciones y de la EICH. Todo esto, contribuye junto con las alteraciones de las barreras mecánicas por el uso de catéteres intravasculares y la mucositis a la alta prevalencia de infecciones en los pacientes con TMOA (10-12,16-22).

La reconstitución del sistema inmune se realiza en forma gradual, y para

facilitar su estudio se han dividido en diversas etapas, cada una con predominio de algún tipo de infección según el tipo de inmunosupresión (10,12,13,16-21). A continuación se describen las características de cada etapa.

I. PRETRANSPLANTE

Como su nombre lo indica, es la etapa previa al día del transplante. En este periodo los pacientes presentan neutropenia por la enfermedad de base. Aproximadamente el 12% de las infecciones en los pacientes transplantados ocurren en esta etapa y no influyen en el éxito del transplante (16). El tipo de infecciones y los gérmenes asociados son similares a los del paciente con fiebre y neutropenia asociado a cáncer (23,24).

II. PERIODO DE APLASIA

Inicia en el momento del transplante y finaliza cuando se alcanza una cuenta de 1000 neutrófilos por mm³. Tiene una duración aproximada de 4 a 6 semanas y la característica principal es la presencia de neutropenia grave. En un intento por acortar este periodo, se ha usado factor estimulante de colonias de neutrófilos. Sin embargo debido a que la reserva medular permanece baja, las diferencias a largo plazo no han sido alentadoras (25).

Durante este periodo es frecuente encontrar mucositis, e infecciones por gram negativos como enterobacterias, e infecciones por gérmenes de la piel como gram positivos (10,16,17,21). En los casos de neutropenia prolongada, el riesgo de superinfecciones por hongos como *Candida sp.* y *Aspergillus sp.* es alto (10,18-

21,26,27). La infección viral mas frecuente en ésta etapa es por herpes simple tipo 1, el 80% de los seropositivos desarrollan enfermedad clínica, principalmente como gingivostomatitis siendo la causa del 50% de las lesiones orales en este periodo **(16,18).**

III. RECUPERACION TEMPRANA

Esta etapa inicia en el momento en que se logra el injerto del transplante y abarca hasta el 4to a 5to mes **(10,28-30)**. Inicialmente se normaliza la función fagocítica y posteriormente la citotóxica, alcanzando la máxima recuperación a los 100 días posterior al transplante, aunque la quimiotaxis se mantiene alterada por varios meses más **(10,28,29)**. El número de linfocitos se recupera a los 2 meses, pero la relación de CD4/CD8 permanece alterada hasta 1 año **(30)**. La capacidad de respuesta de los linfocitos B ante nuevos antígenos permanece alterada por lo menos 3 meses, así como los niveles de inmunoglobulinas **(10,12)**. La complicación más frecuente en este periodo es la EICH aguda y las alteraciones inmunológicas secundarias a ésta prolongan la inmunosupresión **(10)**.

La infección más importante en esta etapa es causada por citomegalovirus (CMV) con una mortalidad del 15 a 20% **(16,18,31-33)**. En los receptores seropositivos la enfermedad por CMV se presenta en 16 a 80% de los transplantados. En los seronegativos varía según el donador; en caso de un donador con serología negativa el riesgo es de 28%, con donador desconocido el riesgo es de 30-40%, y con donador seropositivo el riesgo es de 57% **(10,16,18,31,33)**. El cuadro clínico es variable, desde síntomas inespecíficos como fiebre, hasta alteraciones sistémicas

como hepatitis, gastroenteritis o pancitopenia (10,18,19,31-34). El cuadro más grave es la neumonía intersticial que se presenta en 10 a 40% de los pacientes con TMOA con una mortalidad en la actualidad de 30 a 50% (10,16,18,35-38).

Las infecciones bacterianas son menos frecuentes cuando la cuenta de neutrófilos es mayor a 500mm³ (10,23). Generalmente se asocian a infecciones de líneas intravasculares por gram positivos e infecciones gastrointestinales por gram negativos (16). También se han reportado candidiasis hepatoesplénica, infecciones por *Pneumocystis carinii* y toxoplasmosis (10,16-18,27,39,40).

IV. RECUPERACION TARDIA

Este periodo se completa en uno o 2 años cuando se normaliza el sistema inmune. La cuenta de células CD4 se recupera a los 6-12 meses, los niveles de IgG e IgM en 8-9 meses y los niveles de IgA en 15 meses (10). Sin embargo el 30-50% de los pacientes que sobreviven 6 meses se complican con EICH crónica, manteniendo un estado de inmunosupresión prolongada. Gran parte de ellos tienen historia de EICH aguda, aunque el 20% puede presentarse solamente con la forma crónica (10,41). Las manifestaciones más frecuentes de la EICH crónica son dermatológicas y orales, las cuales lesionan las barreras mecánicas que junto con las alteraciones en la quimiotaxis, opsonización y producción de anticuerpos predisponen a la infección (13).

Las infecciones bacterianas en este periodo son raras y generalmente no son graves (10). Las formas de infección más frecuentes son la neumonía y la sinusitis.

principalmente por gérmenes encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, y *Klebsiella pneumoniae* (10,16,41). Un 50% de los sobrevivientes desarrollan infección por el virus de varicela zoster, principalmente durante el 1er año (16-18,41-43). En el 62% de los casos unicamente se presentan con herpes zoster y en 32% con formas complicadas de varicela zoster, incluyendo infección del sistema nervioso central (43).

Otro factor importante, que determina el tipo de infecciones en los pacientes con TMOA, es la flora bacteriana autóctona y propia de cada Institución, por lo que es importante conocer la experiencia de las infecciones en los pacientes con TMOA en cada hospital como es el caso del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ).

JUSTIFICACION

El TMOA es parte del manejo de algunos pacientes con neoplasias hematológicas y AA. Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad y es importante conocer las características epidemiológicas, clínicas y la flora patógena de nuestro medio. Esto permitirá un mejor planeamiento de los programas profilácticos y de manejo en el INNSZ.

OBJETIVO

Conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones en los pacientes con TMOA, realizados por el equipo de TMOA en el INNSZ.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes con TMOA de mayo de 1986 a febrero de 1992. Se revisaron los expedientes del archivo del Instituto y se recabaron datos epidemiológicos, clínicos, diagnóstico de base, datos sobre el TMOA, complicaciones infecciosas y su evolución.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Tipo de infección:

- 1. Infección microbiológicamente documentada:** aquella infección con cuadro clínico compatible y con aislamiento del germen, según los métodos convencionales definidos por la Sociedad americana de microbiología.
- 2. Infección clínicamente documentada:** Aquella con datos clínicos sugerentes de infección, sin aislamiento del germen causal.

Etapa en que se presentó la infección: Se consideraron los episodios de infección según el tipo de inmunosupresión predominante en relación al TMOA, como lo descrito en la literatura (10,12,16-21)

- 1. Infección pretransplante:** Aquellas infecciones que precedieron al TMOA y que persistieron hasta el momento en que se practicó el transplante.
- 2. Aplasia:** Aquellas infecciones que se presentaron desde el momento del TMOA, y durante el período de neutropenia (menos de 1000 neutrófilos totales).
- 3. Primeros 100 días:** Aquellas infecciones que se presentaron desde el momento del injerto de la médula ósea (mas de 1000 neutrófilos totales) y durante los primeros 100 días posteriores al transplante.

*Los pacientes que persistieron con neutropenia por más de 100 días se incluyeron en el período de aplasia.

- 4. 101 días a 1 año:** Aquellas infecciones que se presentaron desde los 101 días hasta los 365 días.

5. Más de 1 año: Aquellas infecciones que se presentaron a partir de los 366 días.

Sitio de la infección:

1. Bacteremia primaria: Aquella infección con aislamiento de uno o más organismos en los cultivos de sangre, no considerados como contaminantes y sin evidencia clínica de un foco infeccioso primario a distancia o con evidencia de infección del catéter vascular **(44,45)**.

2. Bacteremia secundaria: Aquella infección con aislamiento de uno o más organismos en los cultivos de sangre, no considerados como contaminantes con evidencia clínica de un foco infeccioso primario.

3. Se definieron las infecciones respiratorias, urogenitales, gastrointestinales y mucocutáneas, así como las relacionadas a catéteres intravasculares según los criterios aceptados **(45)**.

4. Origen desconocido: la presencia de fiebre sin foco ni germen causal, sin relación a fiebre no infecciosa **(44,45)**.

5. Infección por CMV:

a. Neumonitis por CMV: Presencia de disnea, taquipnea, hipoxia ($pO_2 < 70 \text{ mmHg}$ al aire ambiente), y/o infiltrado intersticial, con datos histopatológicos característicos de infección por CMV en las biopsias pulmonares con o sin cultivo viral positivo **(31)**.

b. Enteritis: Presencia de diarrea con datos histopatológicos característicos de infección por CMV en las biopsias intestinales **(31)**.

Evolución: Se consideraron las siguientes definiciones:

- 1. vivo curado de la infección**
- 2. fallecido por infección en aplasia**
- 3. fallecido por infección sin aplasia**
- 4. fallecido por enfermedad**

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central y prueba exacta de Fisher con el paquete EPISTAT para valorar factores de riesgo de muerte.

RESULTADOS

Datos generales

Entre mayo de 1986 y febrero de 1992 se realizaron 28 TMOA en 25 pacientes. En 3 pacientes fue necesario un nuevo trasplante, dos por falta de injerto en dos pacientes con leucemia mieloblástica (LMA) y uno por rechazo del injerto en un paciente con AA. Los trasplantes se realizaron en 10 mujeres (40%) y 15 hombres (60%) con una relación de 1:1.5, con una edad promedio de 25 años (12-57 años).

Los diagnósticos que motivaron el TMOA fueron 8 casos de AA, todos con antecedentes de múltiples transfusiones; 7 casos de LMA, (uno en primera remisión, 3 en segunda remisión, 2 en primera recaída y 1 en segunda recaída); 7 casos de leucemia granulocítica crónica (LGC) (3 en fase crónica, 3 en fase blástica y uno en fase acelerada); 2 casos de leucemia linfoblástica (LLA), (uno en primera recaída y otro en segunda remisión); y un caso de mieloma múltiple (MM) (fig 1).

El régimen de acondicionamiento en los pacientes con AA fue con ciclofosfamida (50mg/kg/d por 4 días) en tres casos y ciclofosfamida y radiación nodal total en 5 casos. En los pacientes con enfermedades hematológicas neoplásicas se usó la combinación de busulfán (16mg/kg/d en 4 días) y ciclofosfamida (50mg/kg/d por 2 días). La profilaxis de EICH aguda fue a base de metrotexate y ciclosporina o prednisona mas ciclosporina.

Se administró profilaxis viral con acyclovir oral a dosis de 200mg cada 4 horas en 27 trasplantes realizados en 24 pacientes, sin conocerse el dato en el paciente restante. La profilaxis para hongos y bacterias se administró en todos los pacientes, a dosis recomendada y por vía oral con alguno de los siguientes medicamentos: itraconazol, miconazol, ketoconazol, fluconazol, cotrímozasol, norfloxacin a o ciprofloxacina. En 11 trasplantes se utilizó inmunoglobulina hiperinmune a dosis variable pero siempre subóptima.

Frecuencia de infecciones

Hubo 90 episodios de infección en 25 pacientes con un rango de 1-13 infecciones por paciente, con una media de 3.1 por TMO y 3.4 por paciente y una mediana de 2 tanto por paciente como por TMOA. La proporción de pacientes infectados en la población de riesgo, fue de 92% durante el período de aplasia, alrededor del 45% durante el primer año y 20% posterior al año (tabla 1).

Sitios de infección

Se documentaron 20 episodios de bacteremias primarias (22.2%), 3 de ellas asociadas a catéter; 19 episodios de neumonía (21%), 15 de origen desconocido (16.6%), 8 de sinusitis (8.8%), 6 de infecciones gastrointestinales (6.6%) y de vías urinarias, y 5 infecciones a nivel de piel (5.5%) (Tabla 2). En 13 infecciones localizadas se documentó bacteremia secundaria, 7 por neumonía, 2 por gastroenteritis, 2 por mucositis, 2 por sinusitis y 1 por infección de vías urinarias.

Aislamientos

De los 90 episodios infecciosos, 55 (61.1%) se documentaron microbiológicamente y 35 (38.9%) se documentaron clínicamente (tabla 3). El 76% de los documentados microbiológicamente fueron monomicrobianos y 24% fueron polimicrobianos. Hubo 69 microorganismos aislados, 46.3% fueron gram negativos, 33.3% gram positivos, 8.6% *Candida sp.*, 4.3% CMV, 2.8% HSV, 1.4% *Aspergillus sp.* y 1.4% *Mycobacterium scrofulaceum* (tabla 4).

De las 20 bacteremias primarias, 10 fueron monomicrobianas y 7 polimicrobianas con un total de 28 microorganismos aislados. Los organismos más frecuentes fueron: 7 casos de *Staphylococcus epidermidis*, 6 del grupo *Klebsiella-Serratia-Enterobacter*, 3 de *Escherichia coli*, y 2 por *Candida sp.* (tabla 5).

De las 19 neumonías, hubo documentación microbiológica en 6 casos (32%), 3 por gram positivos, uno por *Pseudomonas aeruginosa*, otro por *Candida sp.* y otro por CMV (tabla 5).

Infección por CMV

Hubo 3 episodios de CMV en 3 pacientes, un caso de neumonitis a los 39 días, uno de colitis a los 150 días y otro de esofagitis al año. El diagnóstico se realizó con el estudio histopatológico en todos los casos. El estado serológico solamente se documentó en el paciente con esofagitis donde el donador y el receptor tenían IgG positivo para CMV. Los 3 recibieron profilaxis con acyclovir, y los pacientes con esofagitis y colitis recibieron inmunoglobulina profiláctica. La EICH estuvo presente al

momento de la infección en los pacientes con esofagitis y colitis (**tabla 6**).

Infección y enfermedad Injerto contra huésped.

Hubo 8 episodios infecciosos asociados a EICH aguda (8.8%) en 5 pacientes. Cuatro episodios se presentaron durante los primeros 100 días posteriores a la aplasia, 2 durante el período de aplasia y dos durante el primer año. Además hubo 14 episodios infecciosos asociados a EICH crónica (15.5%) en dos pacientes. Las infecciones asociadas se mencionarán posteriormente, según la etapa en que se presentaron.

Mortalidad

En forma global fallecieron 17 pacientes (68%), 14 (56%) por infección y 3 (12%) por la enfermedad de base; los restantes 8 se consideraron curados al momento del estudio (**tabla 7**). De los 14 pacientes que murieron por infección, 8 (57%) fallecieron durante el período de aplasia con un promedio de sobrevida de 23.2 días, con un rango de 8 a 55 días. Los otros 6 pacientes fallecieron por sepsis con médula ósea injertada, con un promedio de sobrevida de 150.8 días con un rango 36-340 días. El promedio de sobrevida de los pacientes que murieron por recaída de la enfermedad de base fue de 353.6 días con un rango de 65-601 días.

Fallecieron 5 de los siete pacientes con LMA (71.4%); 3 por infección sin injerto del trasplante, 1 por infección con injerto y otro por la enfermedad de base; 6 de los siete pacientes con LGC (85.7%), 2 por infección sin injerto, tres por infección con injerto y uno por recaída. Los dos pacientes con LLA fallecieron de infección, uno con

injerto y otro sin injerto del trasplante. De los 8 pacientes con AA, fallecieron 3 (37.5%), dos por infección sin injerto del trasplante y el otro por la enfermedad de base (tabla 7).

De los ocho episodios de infección y EICH aguda fallecieron 3 pacientes, en comparación con los 82 episodios sin EICH aguda, donde fallecieron 11 pacientes ($p=.17$). Por otra parte ninguno de los pacientes infectados con EICH crónica falleció.

La neumonía tuvo una mortalidad de 31.5% (6 de 19 episodios), la bacteremia primaria no asociada a catéter de 23.4% (4 de 17 episodios), y la fiebre de origen desconocido de 6.6% (1 de 15 episodios).

Murieron 12 pacientes (21.8%) de los 55 episodios infecciosos documentados microbiológicamente y 2 pacientes (5.7%) de los 35 episodios documentados clínicamente ($p=.07$). Se consideraron monomicrobianos en 42 casos con una mortalidad de 19%, y polimicrobianos en 13 casos con una mortalidad de 30.7% ($p=.45$). Los pacientes con enfermedad invasiva por *Candida* (3) fallecieron por la infección, así como el único paciente con aspergilosis. De los 3 casos documentados de CMV solo falleció el paciente con la neumonitis.

Infecciones según el periodo

De los 90 episodios de infección, 12 (13.3%) ocurrieron en el periodo pretrasplante, 39 (43.3%) en el periodo de aplasia, 10 (11.1%) en el periodo posterior a la aplasia-100 días, 20 (22.2%) en el periodo de 100 días al 1er año, y 9

(10.1%) posterior al año del trasplante (fig. 2).

I. Etapa Pretrasplante

De los 25 pacientes, 10 (40%) presentaron 12 episodios infecciosos previo al TMOA (tabla 1). Todos tuvieron un episodio de infección excepto un paciente que presentó 3 infecciones previas al trasplante.

El 25% de las infecciones fueron bacteremias primarias y otro 25% fiebre de origen desconocido (tabla 2). En 6 episodios (50%) hubo documentación microbiológica, todos con infección monomicrobiana (tabla 3). De los aislamientos, 66.6% fueron gram negativos y 33.3% gram positivos, siendo el germen más frecuente la *E. coli* (50%) (tabla 4).

II. Etapa de Aplasia

De los 25 pacientes, 23 (92%) tuvieron 39 episodios infecciosos, con un promedio de 1.6 episodios de infección por paciente infectado y mediana de 2 por paciente infectado (tabla 1)

Los diagnósticos más frecuentes fueron bacteremias primarias en una tercera parte, neumonía en 13 %, y fiebre de origen desconocido en otro 13% (tabla 2). En 27 episodios (69%) hubo documentación microbiológica, falleciendo 8 pacientes (29.6%), y en doce (21%) la documentación fue clínica con una mortalidad de cero ($p=13$) (tabla 3). De los 27 episodios documentados microbiológicamente, 19 fueron monomicrobianos y 8 polimicrobianos con un total de 35 aislamientos.

De los aislamientos, 13 (37%) fueron por gram positivos, 10 (28.5%) de ellos por estafilococo coagulasa negativo; y 15 (42.8%) por gram negativos, 7 de ellos (20%) por el grupo *Klebsiella*, *Serratia*- *Enterobacter* (tabla 4). Otros gérmenes aislados fueron 5 casos (14.2%) de *Candida sp.* y dos casos (5.7%) de virus herpes simple. Los gérmenes involucrados en las bacteremias primarias fueron *S. epidermidis* en 4 casos, otros gram positivos en 3 casos, *Klebsiella sp.* en 2 casos, *Enterobacter cloacae* en 2 casos, *Serratia sp* y *Candida sp.* en un caso cada uno.

Se documentaron 3 casos de candida oral, un caso de neumonía por *Candida sp.* y una candidemia sin foco primario evidente. Los primeros pacientes respondieron al manejo y los dos últimos fallecieron por la infección.

Hubo dos episodios infecciosos que se asociaron a EICH aguda (5.1%). Un paciente con fiebre de origen desconocido que se recuperó y otro paciente con sinusitis, que posteriormente desarrolló sepsis y falleció.

En este periodo murieron 8 de los 25 pacientes (32%) por causa infecciosa, todos con aplasia medular (tabla 8).

III. Primeros 100 días posteriores al trasplante.

De los 17 pacientes sobrevivientes, 8 (47%) tuvieron 10 episodios infecciosos, con un promedio de 1.25 episodios de infección por paciente infectado y mediana de 1 por paciente infectado (tabla 1).

Los diagnósticos más frecuentes fueron bacteremias primarias en una tercera parte y neumonías en otra tercera parte (tabla 2). En 7 episodios (70%) hubo documentación microbiológica, falleciendo 2 pacientes, y en 3 (30%) la documentación fue clínica falleciendo un paciente ($p=1.0$) (tabla 3). De los 7 episodios documentados microbiologicamente, 5 fueron monomicrobianos y 2 polimicrobianos con un total de 10 aislamientos. De éstos, 6 fueron gram negativos (60%), 4 por *P. aeruginosa*, (uno causante de neumonía, otro de sinusitis, una bacteremia asociada a catéter y un absceso axilar), 1 *Pseudomonas sp.*, 1 del grupo Klebsiella-Serratia-Enterobacter, además se aisló 1 estafilococo coagulasa negativo, 1 *Candida sp.*, 1 *Aspergillus sp.* y un caso de CMV a nivel pulmonar (tabla 4).

De los 10 episodios infecciosos, 4 (40%) se asociaron a EICH aguda en 3 pacientes. Las infecciones fueron, sinusitis en dos casos y neumonía en dos casos.

En este período fallecieron 4 pacientes (23.5%), un paciente con LMA por su enfermedad de base y 3 por infección con médula ósea injertada, uno de ellos con EICH aguda con neumonía por *P. aeruginosa* así como el paciente con neumonitis por CMV (tabla 8).

IV. De los 100 días al primer año

De los 13 pacientes sobrevivientes, 6 (46.1%) presentaron 20 episodios infecciosos, con un promedio de 3.3 episodios de infección por paciente infectado y mediana de 2 por paciente infectado (tabla 1).

Los diagnósticos más frecuentes fueron neumonía en 45% de los casos, bacteremia primaria en 10% y fiebre de origen desconocido en otro 10% (tabla 2). En 10 episodios (50%) hubo documentación microbiológica, falleciendo 2 pacientes y en 10 (50%) la documentación fue clínica, falleciendo 1 paciente ($p=1.0$) (tabla 3). De los 10 episodios documentados microbiológicamente, 7 fueron monomicrobianos y 3 polimicrobianos con un total de 13 aislamientos. Hubo 5 bacterias gram positivas (38.4%), 5 gram negativas (38.4%), 2 (15.3%) casos de CMV y un caso de *Mycobacterium scrofulaceum* diseminado (tabla 4).

Se documentó la etiología en 3 neumonías (33.3%) aislándose *S. pneumoniae* en dos casos, uno de ellos en presencia de EICH; y en un caso enteroco, todos con bacteremia secundaria. Las infecciones por CMV se localizaron en tracto digestivo inferior y en esófago con las características previamente mencionadas.

De los 20 episodios infecciosos, un caso de fiebre de origen desconocido se asoció a EICH aguda, así como otro de esofagitis por CMV. Además hubo seis episodios infecciosos (30%) con EICH crónica, dos asociados a neumonía, dos a bacteremia primaria, uno a sinusitis y otro a colitis por CMV.

En esta etapa fallecieron 3 pacientes (23%), todos por infección con médula ósea injertada, incluyendo el paciente con EIVH aguda y fiebre de origen desconocido. Ninguno de los que presentaron EIVH crónica falleció (tabla 8).

V. Posterior al primer año

De los 10 pacientes sobrevivientes, 2 (20%) tuvieron 9 infecciones, uno con 8 episodios que tenía EICH crónica y otro con un episodio (**tabla 1**).

Los diagnósticos más frecuentes fueron: 4 episodios de fiebre de origen desconocido (44.4%), 2 episodios de infecciones gastrointestinales (22.2%), y un episodio (11.1%) de neumonía, sinusitis y varicela zoster respectivamente (**tabla 2 y 4**). En 5 infecciones (55.5%) hubo documentación microbiológica y en 4 (44.5%) la documentación fue clínica (**tabla 3**). Los 5 episodios documentados microbiológicamente fueron monomicrobianos, aislándose 2 gram negativos (*E. coli* y *Salmonella sp.*) 2 gram positivos (*Staphylococcus aureus* y un estreptococo alfa hemolítico) y un caso de herpes varicela-zoster (**tabla 3 y 4**).

En este periodo fallecieron solamente 2 pacientes (20%) por su enfermedad de base, un caso de AA y otro por LGC y ninguno por infección.

DISCUSION

El TMOA ha permitido mayor sobrevida de los pacientes con diversas enfermedades hematológicas y deficiencias inmunológicas. Antes de la era del TMOA el 80% de las AA severas fallecían y en la actualidad el 80-90% de los pacientes transplantados, sin complicaciones son curados (8,46). La sobrevida de los pacientes con LMA en recaída es bajo y con el TMOA el 60% alcanzan una sobrevida de 5 años cuando se realiza durante la primera remisión (8,47). Los pacientes con LLA en recaída tienen una sobrevida con el TMOA entre 18 a 72% dependiendo de factores como la edad y las alteraciones cromosómicas (48). Todo lo anterior coloca al TMOA como una forma terapéutica útil en un grupo de pacientes selectos.

Desde la formación del grupo de TMOA en el INNSZ, se han realizado 28 TMOA en pacientes con AA y neoplasias hematológicas. En la presente revisión, se incluyen los primeros pacientes transplantados. La mayoría se encontraban con actividad de la enfermedad y con antecedentes de múltiples transfusiones, lo cual influyó en la mala evolución.

Se han hecho múltiples revisiones sobre los diferentes procesos infecciosos en los pacientes con TMOA. En la literatura se reporta una incidencia de 2.1-3.3 infecciones por paciente y una mortalidad hasta del 82%. Nuestras cifras son comparables, pues la incidencia fue de 3.4 infecciones por paciente y una mortalidad de 68% (12,17). La frecuencia de pacientes infectados (92%) y la mortalidad (32%)

fue mayor durante el periodo de aplasia, explicable por la máxima inmunosupresión existente. Durante el resto del año la frecuencia de pacientes infectados se mantuvo alrededor del 45% con una mortalidad de 23% y posterior al año, solo el 20% de los pacientes se infectaron y ninguno falleció por infección. Esto es esperable, pues al año se ha recuperado gran parte del sistema inmune (10)

Sitios de infección

Neumonías. Las manifestaciones pulmonares son frecuentes en los pacientes transplantados. Allan y colaboradores encontró que el 62% de pacientes menores de 21 años desarrolló alguna alteración a nivel pulmonar (49). Las causas fueron diversas como edema pulmonar, efectos tóxicos de drogas y radiación, infiltración por la enfermedad de base o hemorragia pulmonar (16,37,50). Aunque no conocimos la proporción de pacientes transplantados con patología pulmonar en nuestra serie, la infección a este nivel ocupó el 22.2% de todos los episodios infecciosos, comparable con la incidencia reportada en la literatura que oscila entre 21% a 53% (37,50).

La neumonía puede ser causada por una variedad de organismos. Debido a ésto y a las diversas causas de patología pulmonar, es importante tener un diagnóstico específico. Existen varios métodos útiles como el lavado bronquioalveolar que es diagnóstica hasta en 66% de los casos (37), y la biopsia pulmonar ya sea transbronquial, percutánea, por toracoscopia ó a cielo abierto. Con los diversos métodos se logra el diagnóstico etiológico en 60% de las infecciones pulmonares (37,50). Sin embargo la sensibilidad dependerá de la experiencia de cada centro y en el INNSZ solamente se logró el diagnóstico etiológico en 32% de los episodios. Debe

enfazarse el uso de los estudios invasivos de diagnóstico, pues en casos de aspergilosis pulmonar el diagnóstico se realiza durante la autopsia hasta en el 33% de los casos (49).

Los gérmenes involucrados dependen de la inmunosupresión predominante. Esto se ejemplifica con las neumonías por *S. pneumoniae* que se observaron posterior a la aplasia y durante el primer año, debido a la persistencia en estos pacientes de las alteraciones en la quimiotaxis, función esplénica, y del déficit de producción de IgA, que persisten por más tiempo si desarrolla EICH crónica (41,51,52).

Hasta el 36% de las infecciones pulmonares son debidas a hongos, siendo generalmente graves. Es frecuente encontrar *Aspergillus sp.*, *Candida sp.* y mucormicosis, en ocasiones junto con otros gérmenes como CMV y *P. carinii* (49,50). La prevalencia de aspergilosis según la literatura anglosajona varía entre 8.7% en los pacientes con TMOA por linfoma (53), y 38.4% en un brote en Nueva York (54). En nuestro medio fue de 4%, el cual es bajo a pesar de que no se utilizó flujo laminar. Esto puede ser debido a la falta de diagnóstico, pues en el periodo inicial del estudio, la broncoscopia con toma de biopsia o la biopsia a cielo abierto, se realizaba con menor frecuencia. Por otra parte, en la actualidad, hongos que antes se consideraron colonizantes, como las especies de *Fusarium sp.*, *Trichosporon sp.*, *Curvularia sp.* y *Alternaria sp.* tienen un significado clínico y deben considerarse como probables patógenos según el caso (55). A este respecto, en esta revisión no se analizaron aquellos cultivos que se consideraron contaminantes o colonizantes en su momento

y que podrían haber sido patógenas.

La mortalidad por neumonía en nuestra población fue de 21%, comparable con la reportada en la literatura que oscila entre 20 a 84% (37,38,50).

. *Bacteremias*: Junto con las neumonías, las bacteremias primarias y las asociadas a catéteres intravasculares son las infecciones más frecuentes antes del injerto de la médula (16,56). En nuestra serie el 75% de las bacteremias primarias ocurrieron durante la aplasia en su mayoría por gérmenes gram positivos. Las asociadas a catéter generalmente se curan con el retiro del mismo (56) lo cual se observó en el estudio, donde la mortalidad de este subgrupo fue de cero, en comparación con 23.4% en el resto de las bacteremias primarias.

Aislamientos

La documentación microbiológica fue mayor en el periodo de aplasia y durante los primeros 100 días del trasplante. Esto puede deberse a una búsqueda intensiva del germen causal, principalmente con estudios que permiten el aislamiento de bacterias y *Cándida*. Se encontró una mayor mortalidad en los pacientes con infecciones documentadas microbiológicamente, probablemente como reflejo de la gravedad de la inmunosupresión del paciente, aunque no fue estadísticamente significativo por el número limitado de nuestra serie. Por otra parte, en los episodios documentados clínicamente hubo 42% de episodios de fiebre de origen desconocido, los cuales se asocian a una baja mortalidad como en nuestra serie, sobre todo si ya

no presentan neutropenia(17,23).

Un aspecto interesante, es la infección por micobacterias que se ha reportado en forma esporádica como complicación infecciosa de los pacientes con TMOA. Se han reportado casos de tuberculosis, infección por *Mycobacterium avium intracellulare* (57,58), *Mycobacterium kansasii* (59) y *Mycobacterium haemophilum* (60). Uno de nuestros pacientes tuvo una infección diseminada por *Mycobacterium scrofulaceum*, infección rara que se ha presentado en pacientes inmunosuprimidos, aunque no se ha reportado en pacientes con TMOA (61). La baja incidencia de infecciones por micobacterias en pacientes sometidos a TMOA, sobre todo por *Mycobacterium tuberculosis* que ha resurgido como un problema de salud pública a nivel mundial, se ha tratado de explicar por diversas hipótesis. Un grupo francés encontró que la memoria específica del derivado proteico purificado (PPD) de las células T del donador se conserva en el receptor, lo cual lo protegería a pesar de que no se aplique la vacuna BCG (62). Sin embargo, no se han reportado casos de tuberculosis en los pacientes receptores de médula ósea depletada de células T (12). La ausencia de esta infección en nuestros pacientes, puede ser debida a dicho factor protector y/o a la corta sobrevivencia de nuestros pacientes, por lo que deberá vigilarse en los pacientes sobrevivientes.

Infección y enfermedad injerto contra huésped

Una de las complicaciones más temidas del TMOA es la EICH (8). La proporción de pacientes que desarrolla EICH aguda varía de 33% si reciben una

médula depletada de células T, hasta un 66% en pacientes que reciben una médula con células T (12,63). Entre los que sobreviven 150 días, la forma crónica de la EICH se observa en 33% de los transplantados con compatibilidad HLA idénticos, 49% en los HLA relacionados no idénticos y 64% en los no relacionados (64). En esta revisión, el análisis se realizó a partir de todos los pacientes que desarrollaron infección, por lo que no es útil para analizar su influencia como factor para el desarrollo de infecciones. En cuanto al impacto en la evolución de los procesos infecciosos, existe una tendencia de mal pronóstico aunque no fue estadísticamente significativo. Esto contrasta con la EICH crónica, que generalmente predispone a infecciones leves que responden al manejo (13) como en nuestro caso donde ningún paciente falleció.

Infecciones según el periodo de trasplante

1. Pretrasplante El 13% de las infecciones en nuestra serie ocurrieron en esta etapa, cifra similar a la descrita en la literatura (16). Los diagnósticos más frecuentes fueron la bacteremia primaria y la fiebre de origen desconocido, infecciones similares a las del paciente con neutropenia y fiebre por quimioterapia (23). En cuanto a los organismos involucrados, en el estudio se observó un mayor porcentaje de bacterias gram negativas, probablemente por que no habían recibido antimicrobianos profilácticos que tienen una mayor cobertura para estos gérmenes.

2. Aplasia Durante este periodo el 92% de los pacientes en riesgo se infectaron, debido al importante estado de inmunosupresión. Una tercera parte de las infecciones

fueron bacteremias primarias, por gérmenes de la piel en relación a los múltiples procedimientos invasivos y a las alteraciones en la barreras mecánicas. Hubo 13% de casos de fiebre de origen desconocido ó 16% incluyendo los pacientes del periodo pretransplante. Esta cifra es baja en comparación con los pacientes con fiebre y neutropenia por quimioterapia, pues la causa de la fiebre no se llega a identificar en el 60-70% de los casos (65).

El espectro de las bacterias causantes de las infecciones ha variado, pues en los años 70's solamente el 17% fueron causados por gram positivos (17). En la última década incluyendo nuestra experiencia (tabla 4), los gram positivos ocupan alrededor del 50% de los organismos aislados (10,16,19). Este cambio se ha relacionado al uso de antibióticos profilácticos y la presencia de catéteres de permanencia prolongada (16,19,22,56). Por otra parte 5 de las 6 infecciones por *Candida sp.* se observaron en este periodo, esperable por la neutropenia y el uso de antibióticos de amplio espectro.

3. Primeros 100 días

. *Infección por CMV.* La infección más importante durante los primeros 100 días es debida a CMV. Se ha considerado como definitiva su participación patógena cuando se encuentran datos histopatológicos y cultivos positivos en dichos tejidos. Los diagnósticos en nuestros tres pacientes se hicieron a través del estudio histopatológico, ya que no se contaba con cultivos, antigenemia o uso de anticuerpos monoclonales, que son los métodos de diagnóstico rápidos y útiles en la actualidad (66).

La forma más grave es la neumonitis por CMV, y se presenta en 10%-40% de los pacientes transplantados (16,31,33). La incidencia ha declinado debido a que la proporción de pacientes seropositivos transplantados ha disminuido (31,50). Los factores reconocidos para infección activa por CMV son pacientes mayores de 10 años (31), uso de transfusión de granulocitos, la presencia de EICH aguda, seropositividad para CMV, y viremia (67). En nuestra serie solamente se documentaron 3 casos de infección por CMV, uno con neumonía, otro con diarrea y otro con esofagitis. En los dos últimos se documentó la presencia de EICH. La incidencia calculada tomando en cuenta los pacientes sobrevivientes para la etapa definida como de recuperación temprana fue de 10% (1/10). Este paciente presentó neumonía, para lo que recibió solamente gancyclovir y falleció. Los otros dos casos se presentaron en el período de 100 días a 1 año (en 2 de 20 pacientes), con buena evolución. La frecuencia de la infección por CMV en esta serie es baja, y puede ser debido a problemas de diagnóstico, pues la incidencia esperada era alta por el antecedente de múltiples transfusiones en la mayoría de nuestros pacientes y el tipo de profilaxis que se utilizó.

El 96% de los pacientes recibieron profilaxis con acyclovir por vía oral y a dosis bajas. Estudios actuales han demostrado que el mejor esquema de profilaxis para CMV es con acyclovir 500mg/m² tres veces al día por vía intravenosa con una reducción de 38% a 22% de enfermedad invasiva por CMV ($p < 0.04$) (68-70). Se han realizado estudios en pacientes seropositivos para CMV con gancyclovir comparado con placebo, encontrando una reducción del 24-29% a 0-10%, pero con neutropenia secundaria hasta en 58% de los casos (71,72). Por tal motivo se ha recomendado el

uso de ganciclovir en pacientes con alto riesgo de desarrollar infección como en los casos donde se detectan hemocultivos positivos para CMV sin datos de enfermedad sintomática, o aquellos receptores seronegativos con donadores seropositivos (73). También se han usado las inmunoglobulinas en pacientes con TMOA. Sus indicaciones se han centrado en modificar las infecciones por CMV, principalmente cuando tienen neumonía y como parte del manejo profiláctico. El mecanismo de la inmunoglobulina se relaciona a un incremento en la expresión de proteínas tempranas específicas de CMV, permitiendo una mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpos y supresión de la replicación viral. Además la inmunoglobulina bloquea los antígenos expresados por el virus en las células infectadas, que previenen su reconocimiento por las células T (74-76). En nuestro estudio, dos de los 3 pacientes con enfermedad por CMV recibieron inmunoglobulina a dosis variada, menor a la recomendada, por lo que es difícil analizar su participación en este estudio. Como parte de la prevención para la infección por CMV, se incluye el uso de derivados sanguíneos seronegativos para CMV cuando el receptor es negativo (77). De los tres casos de CMV sólo se tiene documentado en el expediente la serología positiva para el caso de esofagitis, por lo que podemos asumir que podría tratarse de una reactivación, sin embargo posterior al trasplante recibió múltiples transfusiones por lo que no se puede descartar una infección nueva.

Otras infecciones. En ésta serie no se documentó ningún caso de infección por *P. carinii*, que tenía una prevalencia de 16% antes del uso de cotrimoxazol (78).

4. Infecciones en etapa tardía.

Infección por herpes varicella-zoster. Es la infección viral más común de esta etapa. En la literatura anglosajona, se menciona que del 17 al 30% de los pacientes desarrollan la infección, y un 80% la desarrolla durante el primer año (42,43). Llama la atención, que de los 20 sobrevivientes a un año, solamente se documentó un caso de varicela zoster (5%). Sin embargo hay que señalar que no se conoce la prevalencia de infección por varicela zoster en la población general, por lo que no se pueden obtener conclusiones al respecto.

Infecciones por encapsulados. Como se describió previamente, en esta etapa se observaron infecciones por *S. pneumoniae*, principalmente a nivel pulmonar y con bacteremia secundaria, en relación a las alteraciones de la quimiotaxis, opsonización, y producción de anticuerpos que se normalizan al cabo de uno o dos años e inclusive permanecen alterados en caso de EICH (13).

Por otro lado después del año, se infectaron solamente dos pacientes, uno con un episodio y el otro con 8 episodios, este último con EICH crónica que perpetuó la inmunosupresión, ocasionando múltiples infecciones, pero que remitieron con el manejo.

Mortalidad.

La principal causa de mortalidad fue la infección, y en más de la mitad de los

casos, fallecieron sin haber logrado el injerto de la médula o con datos de EICH. La mortalidad en este grupo era esperado, pues uno de los factores reconocidos de mal pronóstico, es la persistencia de aplasia (10). En etapas posteriores fallecieron 6 pacientes con infecciones graves, todos durante el primer año posterior al trasplante a pesar de haber logrado el injerto de la médula. Esto es debido a la persistencia de alteraciones inmunológicas, pues aunque exista la recuperación de la cuenta de neutrófilos, la maduración completa del sistema inmune requiere de uno a dos años (10). Posterior al año, las infecciones son leves y de baja mortalidad, lo cual se corrobora en nuestra revisión en donde no hubo muertos por infección.

Los pacientes con AA generalmente tienen mejor pronóstico que los pacientes con neoplasias hematológicas, como se vio en nuestra serie, a pesar de que tenían el antecedente de transfusiones múltiples lo cual es condición frecuentemente asociada a la presencia de EICH y por consecuencia de inmunosupresión e infección (46). Sin embargo el régimen de acondicionamiento probablemente produzca menos consecuencias en las barreras mecánicas y por lo tanto menor riesgo de infección.

En cuanto a los sitios de infección, la neumonía fue la infección con mayor mortalidad (31.5%) cifra que se encuentra en los rangos bajos según la literatura anglosajona (20-84%) (37,38,50), y de ellos el 66.6% falleció durante el periodo de aplasia. Tanto la fiebre de origen desconocido como las bacteremias asociadas a catéter tuvieron baja mortalidad como era de esperarse.

Los episodios de infección con documentación microbiológica tuvieron una

mayor mortalidad y más aún si se trataba de una infección polimicrobiana, aunque no hubo significancia estadística probablemente por el bajo número de casos. Las infecciones micóticas diseminadas tuvieron una alta mortalidad, pues los 3 pacientes con candidiasis sistémica y el paciente con aspergilosis fallecieron. Esto es esperable, pues estas infecciones son producto de una gran inmunosupresión y del uso de antibióticos de amplio espectro. Las cifras son comparables con lo referido en la literatura, donde las infecciones por *Candida* alcanzan una mortalidad hasta del 90% (16,27) y hasta 83% por hongos diferentes a *Candida* (26).

De los 17 pacientes que fallecieron, solo un caso fue atribuido a citomegalovirus (5.8%), muy por abajo del 15% que es la cifra que se menciona en la literatura anglosajona como porcentaje de muertes por CMV en los pacientes con TMOA. Sin embargo deberá valorarse posteriormente esta cifra, pues todo puede ser debido a falta de diagnóstico (18)

CONSIDERACIONES FUTURAS

El tipo de infecciones y los gérmenes involucrados en nuestra serie, no parecen variar con lo descrito en la literatura anglosajona. Actualmente la profilaxis bacteriana incluye el uso de quinolonas, que tienen una aceptable cobertura para gram negativos y limitada para gram positivos, que fueron causa frecuente de infección por lo que deberá valorarse el uso de medicamentos que cubran a este grupo de organismos.

Los flujogramas diagnósticos, permiten unificar criterios para el manejo de las diversas complicaciones, teniendo en cuenta que el diagnóstico etiológico debe obtenerse de manera temprana, para un manejo dirigido y mejorar el pronóstico, un ejemplo de ello es el abordaje del paciente con infiltrados pulmonares (apéndice 1). Además en la actualidad se cuentan con diversos métodos de laboratorio que permiten un diagnóstico más certero. Ejemplo de ello, es el diagnóstico de infecciones virales, que solamente se hacía con estudios histopatológicos, y actualmente es posible realizar con cultivos. En el caso de citomegalovirus, donde el cultivo requiere de mayor tiempo, se puede utilizar la antigenemia para la detección temprana. Además deberá valorarse la utilidad de los cultivos periódicos para CMV en orina, saliva y sangre como estrategia para detectar a los pacientes que pudieran beneficiarse de profilaxis con gancyclovir (18,67,73).

En el presente estudio no se realizó el análisis sobre los patrones de sensibilidad de los diversos organismos aislados. Sin embargo este factor deberá

vigilarse para estar alerta sobre los cambios en los patrones de resistencia de la flora hospitalaria y hacer los ajustes en el esquema de profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento definitivo.

CONCLUSIONES

Las infecciones son la causa más frecuente e importante de morbilidad y mortalidad en nuestros pacientes con TMOA. En nuestra serie hubo 3.4 infecciones por trasplante y fue la causa de muerte en 56% de los pacientes. El número de pacientes infectados disminuyó de 92% durante la aplasia a 20% posterior al año, debido a la maduración del sistema inmune.

Las infecciones más frecuentes fueron bacteremias primarias (22.2%), seguida de neumonías (21%) y fiebre de origen desconocido (16%). El 61% de las infecciones tuvo documentación microbiológica, lo cual no tuvo influencia significativa en la evolución de la infección, probablemente por el número limitado de casos.

El tipo de infección y los gérmenes causales dependen de la inmunosupresión predominante en cada etapa. Los gram negativos predominaron en la etapa pretrasplante, probablemente por que no reciben antibióticos profilácticos y es menos frecuente la presencia de catéteres intravasculares de tiempo prolongado. En cambio, los gram positivos predominaron durante la aplasia, similar al paciente neutropénico por quimioterapia. Igualmente las infecciones por *Candida sp.* fueron frecuentes en esta etapa asociada a la inmunosupresión prolongada y el uso de antibióticos de amplio espectro. Las infecciones por CMV y por hongos como aspergilosis son frecuentes una vez injertada la médula, sin embargo nuestra incidencia fue baja, probablemente por falta de diagnóstico. Las infecciones en etapas tardías por

neumococo se encontraron en una frecuencia esperada. Llama la atención la baja prevalencia de varicela zoster, sin embargo no se conoce la prevalencia en la población general por lo que no se pueden tener conclusiones al respecto.

El presente estudio, permite conocer datos descriptivos sobre el tipo y frecuencia de las infecciones que han sufrido los pacientes sometidos a TMOA en nuestro medio. Los gérmenes involucrados son similares a lo visto en otras series, aunque deberán realizarse más estudios, ya que probablemente infecciones como *M. tuberculosis* pueden ser importantes en nuestra población donde se reportan 10 casos por 100 000 habitantes (79). Debe hacerse hincapié en la gran variedad de agentes infecciosos, por lo que es importante contar con el diagnóstico etiológico temprano para realizar los ajustes de manejo y disminuir la mortalidad asociada.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK y cols. The role of the spleen in radiation injury and recovery. *J Lab Clin Med* 1950;35:746-70.
2. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR y cols. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951;12:197-201.
3. Lindsley DL, Odell TT Jr, Taushe FG. Implantation of functional erythropoietic elements following total-body irradiation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955;90:512-5.
4. Nowell PC, Cole LJ, Habermeyer JG y cols. Growth and continued function of rat marrow cells in X-radiated mice. *Cancer Res* 1956;16:258-61.
5. Pillow RP, Epstein RB, Buckner CD y cols. Treatment of bone marrow failure by isogeneic marrow infusion. *N Engl J Med* 1966;275:94-7.
6. Thomas ED, Rudolph RH, Fefer A y cols. Isogeneic marrow grafting in man. *Exp Hematol* 1971;21:16-8.
7. Thomas ED, Buckner CD, Storb R y cols. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet* 1972;1:284-9.
8. Frutchman SM, Scigliano E, Ross V, Abramowitz A, Lipton J, Mandell L, Shank B. Bone marrow transplantation at the Mount Sinai Hospital. *Mount Sinai J Med* 1994;61:3-12.
9. Hansen JA, Anasetti C, Martin PJ, Mickelson EM, Petersdorf E, Thomas ED. Allogeneic marrow transplantation: the Seattle experience. *Clin Transpl* 1993:193-209.
10. Hillemezz JW, Greene JN. Special considerations for the patient undergoing allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Hem Oncol clin North*

Am. 1993; 7: 961-1002

11. Noel DR, Witherspoon RP, Storb R Atkinson K, Doney K, Mickelson EM, Ochs HD, Warren RP, Welden P, Thomas D. Does graft versus host disease influence the tempo of immunologic recovery after allogeneic human marrow transplantation? An observation on long term survivors. *Blood* 1978;51:1087-1105.
12. Pirsch JD, Maki DG. Infectious complications in adults with bone marrow transplantation and T-cell depletion of donor marrow. *Ann Int Med* 1986;104:619-31.
13. Lum LG. The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood* 1987; 69:369-80.
14. Atkinson K. Reconstruction of the haematopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:202-26.
15. Vogelsang GB, Hess AD. Graft-versus-host disease: new directions for a persistent problem. *Blood* 1994;84:2061-7.
16. Sable CA y Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infec Dis* 1994;18:273-84.
17. Winston DJ, Gale RP, Meyer DV, Young LS and the UCLA bone marrow transplantation group. Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine* 1979;56:1-31.
18. Wingard JR. Infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Sem Oncol* 1993; 20 (suppl 6): 80-87.
19. Rogers TR. Infections complicating bone marrow transplantation. *Curr Op Infect Dis* 1991; 4:370-374.

20. Engelhard D, Marks M, Good R. Infections in bone marrow transplant recipients. *J Pediatr* 1986; 108:335-46.
21. Meyers JD, Atkinson K. Infections in bone marrow transplantation. In Nathan D (ed) *Bone marrow Transplantation. Clin Haematology* 1983;12:209-226.
22. Martino P, Micozzi A, Venditti M, Gentile G, Girmenia C y cols. Catheter related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients. *Rev Infec Dis* 1990;12:250-7.
23. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment of induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
24. Verhoef J. Prevention of infections in the neutropenic patient. *Clin Infec Dis* 1993;17(suppl2):s359-67.
25. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW y cols. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1773-8.
26. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-*Candida* fungal infections after bone marrow transplantation: risk factors and outcome. *Am J Med* 1994;96:497-503.
27. Goodrich JM, Reed E, Mori M, Fisher LD, Skerrett S, Dandliker PS, Kils B, Counts GW, Meyers JD. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after bone marrow transplantation. *JID* 1991;164:731-40.
28. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, Biron P, Milpied N, Rubie H, Cunningham D, Legros M, Pico JL, Linch DC y cols. Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone marrow transplantation. *Lancet* 1994;343:696-700.

29. Rollides E, Pizzo PA. Perspectives on the use of cytokines in the management of infectious complications of cancer. *Clin Infect Dis* 1993;17 suppl2:s385-9.
30. Freidrich W, O'Reilly RJ, Koziner B, Gebhard DF, Good RA, Evans RL. T lymphocyte reconstitution in recipients of bone marrow transplants with and without GVHD: Imbalances of T cell subpopulations having unique regulatory and cognitive functions. *Blood* 1982;59:696-701.
31. Wingard JR, Plantadosi S, Burns WH, Zaburak ML, Santos GW, Saral R. Cytomegalovirus infections in bone marrow transplant recipients given intensive cytoreductive therapy. *Rev Infect Dis* 1990;12(suppl 7):793-804.
32. Zaia JA. Epidemiology and pathogenesis of cytomegalovirus disease. *Sem Hem* 1990;27(suppl1):5-10.
33. Winston DJ, Winston GH, Champlin RE. Cytomegalovirus infections after allogeneic bone marrow transplantation. *Rev Infect Dis* 1990;12(suppl 7):s776-92.
34. Reed EC, Wolford JL, Kopecky KJ, Lilleby KE, Dandliker PS, Todaro JL, McDonald GB, Meyers JD. Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients. *Ann Intern Med* 1990; 112: 505-510.
35. Ruutu P, Ruutu T, Volin L, Tukiainen P, Ukkonen P, Hovi T. Cytomegalovirus is frequently isolated in bronchoalveolar lavage fluid of bone marrow transplant recipients without pneumonia?. *Ann Intern Med* 1990;112:913-6.
36. Peterson PK, McGlave P, Ramsay NKC, Rhame F, Cohen E, Perry III GS, Goldman AI, Kersey J. A prospective study of infectious diseases following bone marrow transplantation: emergence of *Aspergillus* and cytomegalovirus as

- the major causes of mortality. *Infect Control* 1983;4:81-9.
37. Gondonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vemant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer* 1986;58:1047-54.
 38. Pannuti C, Gingrich R, Pfaller MA, Kao C, Wenzel RP. Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant. Atributable mortality and risk factors. *Cancer* 1992;69:2653-61
 39. Armstrong D. Treatment of opportunistic fungal infection. *Clin Infect Dis* 1993;16:1-9
 40. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl 2):S416-22
 41. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders JE, Shulman HM, Witherspoon RP, Doney K, Appelbaum FR, Schubert MM, Stewart P, Springmeyer S, McDonald GB, Storb R, Thomas D. Late complications after marrow transplantation. *Sem Hematol* 1984;21:53-63.
 42. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with Varicella-Zoster after bone marrow transplantation. *JID* 1985;152:1172-81
 43. Han CS, Miller W, Haake R, Weisdorf D. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications.
 44. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:34-46.
 45. National Nosocomial infections study. Site definitions manual. Atlanta:Centers for disease control, 1972.
 46. Storb R. Bone marrow transplantation for Aplastic anemia. In: Forman S, Blume

- KG y Thomas ED ed. Bone marrow transplantation. USA Blackwell Scientific publications 1994:583-94.
47. Long GD, Blume KG. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. In: Forman S, Blume KG y Thomas ED ed. Bone marrow transplantation. USA Blackwell Scientific publications 1994: 607-17
 48. Chao NJ, Forman SJ. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. In: Forman S, Blume KG y Thomas ED ed. Bone marrow transplantation. USA Blackwell Scientific publications 1994:618-628.
 49. Allan BT, Patton D, Ramsey NKC, Day DL. Pulmonary fungal infections after bone marrow transplantation. *Pediatr Radiol* 1988;18:118-22.
 50. Pannuti CS, Gingrich RD, Pfaller MA, Wenzel RP. Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study. *J Clin Oncol* 1991;9:77-84.
 51. Izutsu KT, Sullivan KM, Schubert MM et al. Disordered salivary immunoglobulin secretion and sodium transport in human chronic graft versus host disease. *Transplantation* 1983;35:441-6
 52. Sosa R, Weiden PL, Storb R, et al. Granulocyte function in human allogeneic marrow graft recipients. *Exp Hematol* 1980;8:1183-9
 53. Iwen P, Reed E, Armitage JO, Bierman PJ, Kessinger A, Vose JM, Arneson MA, Winfield BA, Woods GL. Nosocomial invasive aspergillosis in lymphoma patients treated with bone marrow or peripheral stem cell transplants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:131-9.
 54. Rotstein C, Cummings M, Tidings J, Killion K, Powell E, Gustafson TL, Higby D. An outbreak of invasive aspergillosis among allogeneic bone marrow

- transplants: a case control study. *Infect control* 1985;6:347-55.
55. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis, and management. *Clin Infect Dis* 1993;17(supl2): s487-91.
 56. Raad II, Bodey G. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis* 1992;15:197-210
 57. Kurzrock R, Zander A, Vellekoop L, Kanojia M, Luna M, Dickie K. Mycobacterial pulmonary infections after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1984;77:35-40
 58. Ozkaynak MF, Lenarsky C, Kohn D, Weinberg K, Parkman R. *Mycobacterium avium-intracellulare* infections after allogeneic bone marrow transplantation in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12:220-4
 59. Cryer PE, Kissane JM. Pulmonary and hepatic disease after chemotherapy and bone marrow transplantation for acute leukemia. *Am J Med* 1979;66:484-94.
 60. Strauss WL, Ostroff SM, Jernigan DB, Kiehn TE, Sordillo EM, Armstrong K, Boone N, Schneider N, Kilburn JO, Silcox VA y cols. Clinical and epidemiologic characteristics of *Mycobacterium haemophilum*, an emerging pathogen in immunocompromised patients. *Ann Inter Med* 1994;120:118-25
 61. Sanders JW, Walsh AD, Snider RL, Sahn E. Disseminated *Mycobacterium scrofulaceum* infection: A potentially treatable complication of AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;20:549-56.
 62. Rouleau M, Senik A, Leroy E, Vernant JP. Long-term persistence of transferred PPD-reactive T cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1993;55:72-6.

63. Weisdorf D, Hakke R, Blazar B y cbs. Risk factors for acute graft-versus-host disease in hystocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991;51:1197-1203.
64. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C y cbs. Chronic graft-verus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991;28:250-9.
65. Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:suppl2:s9-16
66. Chou Sunwen. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infec Dis* 1990;12:s727-36.
67. Meyers JD, Ljungman P, Fisher LD. Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia. *JID* 1990;162:373-80
68. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, Thornquist M, Dandliker PS, Vicary CA, Flournoy N, Kirk LE, Kersey JH, Thomas ED, Balfour HH. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988;318:70-5.
69. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied N, Fernandez Ranada JM, Mandelli F, Kho P, Kennedy L, Bell AR. Impact of long term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European acyclovir for CMV prophylaxis study group. *Lancet* 1994;343:749-53.
70. Ljungman P, De Bock R, Cordonier C, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, Locasciulli A, Reusser P, Ribaud P. Practices for cytomegalovirus diagnosis,

prophylaxis and treatment in allogeneic bone marrow transplant recipients: a report from the Working party for Infectious Diseases of the EBMT. Bone Marrow Transplant 1993;12:399-403.

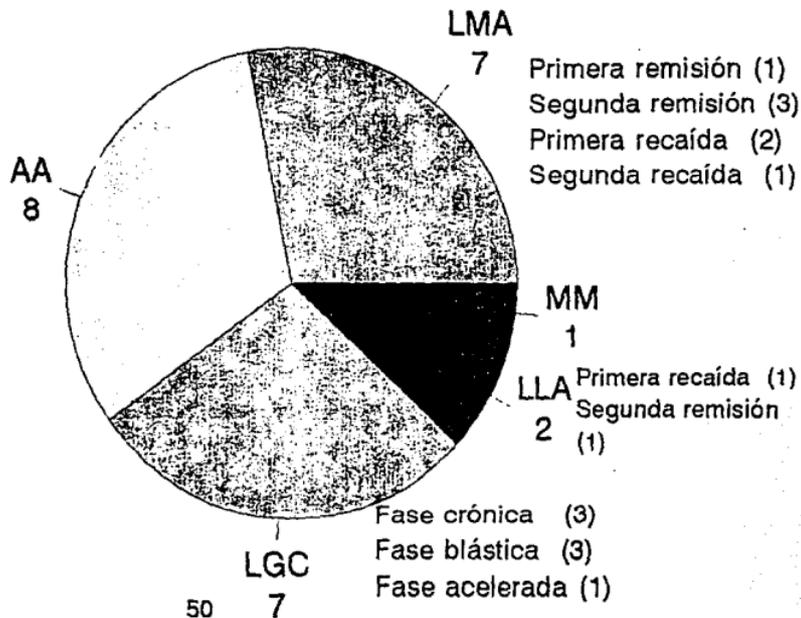
71. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Du Mond Ch, Ebeling DF, Buhles WC, Champlin RE. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Ann Intern Med 1993;118:179-84.
72. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyer JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. Ann Intern Med 1993;118:173-8.
73. Zala JA. Prevention and treatment of cytomegalovirus pneumonia in Transplant recipients. Clin Infec Dis 1993;17 suppl2:s392-9.
74. Snyderman DR. Cytomegalovirus immunoglobulins in the prevention and treatment of cytomegalovirus disease. Rev Infec Dis 1990;12:s839-48.
75. Gale RP, Winston D. Intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. Cancer 1991;68:1451-3
76. Siadak MF, Kopecky K, Sullivan KM. Reduction in transplant related complications in patients given intravenous immunoglobulin after allogeneic marrow transplantations. Clin Exp Immunol 1994;97 suppl1:53-7.
77. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers JH, Mori M, Cays MJ, Meyers JD. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. Blood 1991;78:246-50
78. Meyers JD, Pifer LL, Sale GE, Thomas ED. The value of *Pneumocystis carinii*

antibody and antigen detection for diagnosis of *P. carinii* pneumonia after marrow transplantation. Am Rev Resp Dis 1979;120:1283-7

79. México. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Informe semanal 1993;2:520.

Fig 1. TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENEICO

DIAGNOSTICOS



**tabla 1. PROPORCION DE PACIENTES INFECTADOS
SEGUN EL PERIODO DEL TMOA**

ETAPA	Pacientes infectados	Pacientes en riesgo	Proporción de pacientes infectados
Pretransplante	10	25	40%
Aplasia	23	25	92%
-100días	8	17	47%
-1año	6	13	46%
>1año	2	10	20%

tabla 2.

SITIO DE INFECCION SEGUN LA ETAPA

no. de episodios (%)

sitio	global no (%)	PreTMO	Aplasia	-100d	-1año	>1año
BACTEREMIA PRIMARIA	20(22)	3(25)	12(31)	3(30)	2(10)	
NEUMONIA	19(21)	1	5(13)	3(30)	9(45)	1(11)
ORIGEN DESCONOCIDO	15(17)	3	5	1	2	4
SINUSITIS	8(9)	1	3	2	1	1(11)
GASTRO- INTESTINAL	6(7)	1	2		1	2(22)
VIAS URINARIAS	6(7)	1	4		1	
PIEL	5(5)	1	2		1	1
OTROS	11(12)	1	6	1	3	
TOTAL	90(100)	12(100)	39(100)	10(100)	20(100)	9(100)

tabla 3. TIPO DE INFECCION SEGUN LA ETAPA

no. episodios infecciosos (%)

Tipo de Infección	PreTMO 12/0	APLASIA 39/25	-100d 10/17	-1año 20/13	>1año 9/10
Dx Microbiológico 55 (61%)	6(50)	27(69)	7(70)	10(50)	5(56)
Dx Clínico 35 (39%)	6(50)	12(31)	3(30)	10(50)	4(44)

Tabla 4. GERMENES INVOLUCRADOS no (%)

GERMEN	TOTAL	PRETMO	APLASIA	-100d	-1año	>1año
GRAM POSITIVOS	23(33)	2(33)	13(37)	1(10)	5(38)	2(40)
S. aureus	4		1		2	1
S. coeg -	13	1	10	1	1	
ctros	6	1	2		2	1
GRAM NEGATIVOS	32(46)	4(67)	15(43)	6(60)	5(36)	2(40)
K-S-E	10		7	1	2	
E. coli	9	3	4		1	1
P.aerug	5	1		4		
Pseudom sp	3		1	1	1	
Otros	5		3		1	1
CANDIDA	6 (8,6)		5(14)	1(10)		
ASPERGILLUS	1 (1,4)			1(10)		
CMV	3 (4,3)			1(10)	2(15)	
HSV	2 (2,8)		2(6)			
VZ	1 (1,4)					1(20)
M. scrofu laceum	1 (1,4)				1(8)	

K-S-E: grupo Klebsiella, Serratia, enterobacter CMV: citomegalovirus HSV: herpes virus simple V-Z: varicela-zoster

* varios pacientes tuvieron varios gérmenes por lo que los totales son variados

tabla 5. GERMENES SEGUN EL SITIO DE INFECCION

total(%)

	BACTEREMIA	NEUMONIA	SINUSITIS	GI	IVU
MD	20(100)	6(32)	3(38)	3(50)	6(100)
S.coag -	7				2
Otros G+	4	3	1		1
E.coll	3		1	1	3
P.aerug	2	1	1		
K-S-E	6				
Otros G-	4			1	
Candida	2	1			
CMV		1		1	

* existen infecciones polimicrobianas, por lo que los números no corresponden al total de cada infección

MD: microbiológicamente documentada (porcentaje que son MD)

GI: infección gastrointestinal

IVU: infección urinaria

CMV: citomegalovirus

tabla 6. INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
ETAPA	- 100 días	- 1 año	-1 año
LOCALIZACION	neumonía	Intestinal	Esofagitis
SEROLOGIA	desconocido	desconocido	IgG+
Ig PROFILACTICA*	no	2 dosis	3 dosis
ACYCLOVIR	si	si	si
EIVH	no	crónica	aguda
EVOLUCION	muerto	vivo	vivo

*Donador y receptor

tabla 7. CAUSAS DE MORTALIDAD SEGUN EL DIAGNOSTICO DE BASE

número (%)

DX	no. PACIENTES/no . muertos	MUERTE POR INFECCION CON TMOA INJERTADO	MUERTO POR INFECCION SIN TMO INJERTADO	MUERTO POR ENFERMEDAD
LMA	7/5(71)	1 (14%)	3 (42.8%)	1(14%)
LAL	2/2(100)	1 (50%)	1 (50%)	
A. A.	8/3(38)		2 (25%)	1(12%)
LGC	7/6(86)	3 (43%)	2 (28%)	1(14%)
M. M.	1 /1(100)	1 (100%)		
total	25/17(68)	6 (24%)	8 (32%)	3(12%)

LMA: leucemia mieloblástica, LAL: leucemia linfoblástica

A.A: anemia aplásica LGC: leucemia granulocítica crónica

M.M: mieloma múltiple

Fig. 2 EPISODIOS DE INFECCION SEGUN LA ETAPA

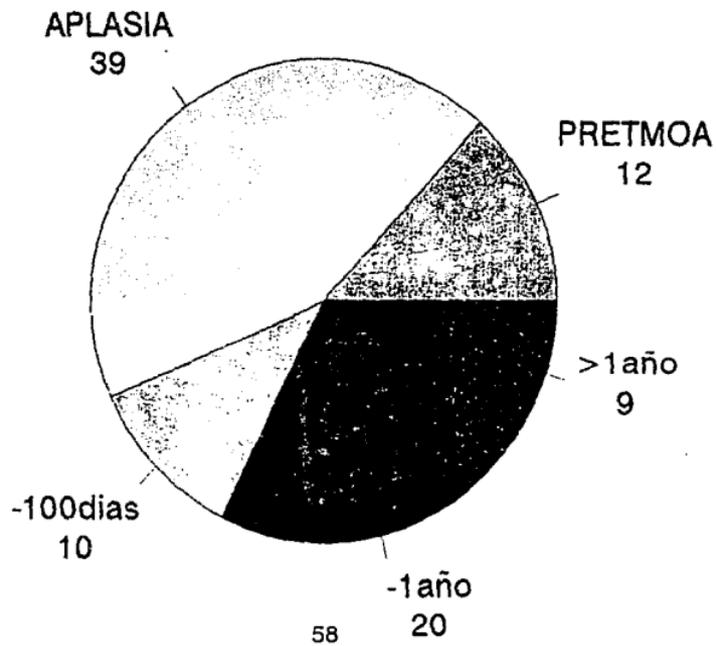
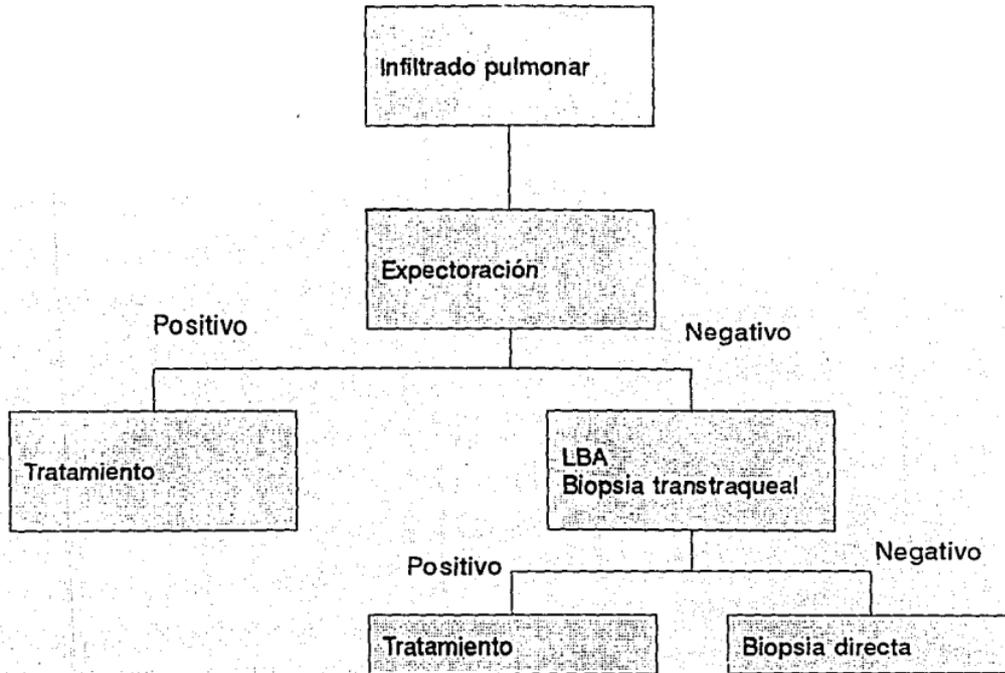


tabla 8. Mortalidad secundaria por infección
según la etapa del TMOA

ETAPA	no. pacientes	no. muertos (%)
PreTMOA	25	0
Aplasia	25	8 (32)
-100días	17	3 (18)
-1 año	13	3 (23)
>1año	10	0

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ABORDAJE DEL INFILTRADO PULMONAR



LBA=Lavado bronquioalveolar