

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS EN EL HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO  
GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL, REVISIÓN DE  
5 AÑOS (ENERO 2008-DICIEMBRE 2013)**

**TESIS**

DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN

**PEDIATRIA**

PRESENTA

DRA. ELEONOR HIDALY RODRIGUEZ SANCHEZ

ASESOR

DRA. INES MONTERO PONCE



MEXICO, DISTRITO FEDERAL FEBRERO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

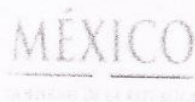


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.



Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 04/12/2014

**DRA. INÉS MONTERO PONCE**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN EL HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL, REVISIÓN DE 5 AÑOS (ENERO 2008-DICIEMBRE 2013)**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-148

ATENTAMENTE

**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en salud

---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO**  
**DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**  
Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS PROFESORA**  
**TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**  
Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional “La Raza”



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en salud

---

**DRA. MARIA INES MONTERO PONCE**  
**ASESOR DE TESIS**  
**MEDICO HEMATOLOGO**  
**UNIDAD DE TRASPLANTES DE CELULAS PROGENITORAS**  
**HEMATOPOYETICAS**  
Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**DRA. ELEONOR HIDALY RODRIGUEZ SANCHEZ**  
**RESIDENTE DE 4º AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**  
Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional “La Raza”



## **DEDICATORIA**

A Dios por mostrarme día a día que con humildad, paciencia y sabiduría todo es posible.

Para las personas que me enseñaron a ser quien soy, aquellos que viven en mi corazón, en mi esencia. Aquellos que me dijeron “estudia”, y aquí estoy, estudiando, para superarme a mi misma, para ayudar a los otros, “tremendo regalo de la vida”, mis palabras de cierre y comienzo también van para ustedes.

A los docentes que me han acompañado durante este largo camino de instrucción, brindándome siempre su orientación con profesionalismo ético en la adquisición de conocimientos y afianzando mi formación como profesional de la salud.

A mis pacientes, quienes nos brindan la oportunidad de forjarnos en esta profesión tan fascinante.

## **INVESTIGADORES**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

### **TESISTA**

DRA ELEONOR HIDALY RODRÍGUEZ SÁNCHEZ.  
RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE PEDIATRIA MÉDICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL.  
GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN LA RAZA, IMSS.  
DIRECCIÓN: Calzada Vallejo s/n esquina Jacarandas. Delegación Azcapotzalco.  
MATRÍCULA: 98155685.  
TELÉFONO 017919133906.  
CORREO ELECTRÓNICO: [howdy\\_eleo@hotmail.com](mailto:howdy_eleo@hotmail.com).

### **TUTOR DE TESIS**

DRA INÉS MONTERO PONCE  
COORDINADORA MÉDICO DE LA UNIDAD DE TRASPLANTES DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CMN LA RAZA, IMSS.  
SERVICIO DE TRASPLANTES DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.  
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.  
DIRECCIÓN: Calzada Vallejo s/n esquina Jacarandas. Delegación Azcapotzalco.  
MATRÍCULA: 9891668.  
TELÉFONO: 5519288118.  
CORREO ELECTRÓNICO: [imonteroponce70@gmail.com](mailto:imonteroponce70@gmail.com).

### **AUTORES ASOCIADOS**

DRA MARIA DE LOS ANGELES DEL CAMPO MARTINEZ  
HEMATÓLOGA PEDIATRA.  
SERVICIO: UNIDAD DE TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS  
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
DIRECCIÓN: Calzada Vallejo s/n esquina Jacarandas. Delegación Azcapotzalco.  
MATRÍCULA: 7864302  
TELÉFONO: 5537176292  
CORREO ELECTRÓNICO: [angeleshpinp@yahoo.com](mailto:angeleshpinp@yahoo.com)

## INVESTIGADORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

### AUTORES ASOCIADOS

DRA NORMA ANGELICA MATIAS JUAN

INFECTÓLOGA PEDIATRA

SERVICIO: INFECTOLOGÍA PEDIATRICA

HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR DANIEL MENDEZ HERNÁNDEZ"

UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

DIRECCIÓN: Calzada Vallejo s/n esquina Jacarandas. Delegación Azcapotzalco.

MATRÍCULA: 99366605

TELÉFONO: 5519510627

CORREO ELECTRÓNICO: [matiasnorma@hotmail.com](mailto:matiasnorma@hotmail.com)

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER

UNIDAD DE INVESTIGACION DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA CMNSXXI

SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA CMNSXXI

UMAE CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DIRECCION: Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.

TELEFONO: 5554352373

CORREO ELECTRÓNICO: [miguel.villasis@hotmail.com](mailto:miguel.villasis@hotmail.com)





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**

**INDICE**

<b>Resumen</b>	<b>09</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>10</b>
<b>Marco Teórico</b>	<b>12</b>
<b>Justificación</b>	<b>34</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>35</b>
<b>Objetivos</b>	<b>36</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>37</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>38</b>
<b>Criterios de Selección</b>	<b>39</b>
<b>Variables</b>	<b>41</b>
<b>Recursos</b>	<b>45</b>
<b>Factibilidad</b>	<b>46</b>
<b>Resultados</b>	<b>47</b>
<b>Discusión</b>	<b>57</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>58</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>59</b>
<b>Anexos</b>	<b>61</b>



## RESUMEN.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es utilizado ampliamente en el mundo como tratamiento definitivo de un grupo de enfermedades pediátricas oncológicas y no oncológicas. Previo al TCPH el paciente debe ser preparado con un régimen de acondicionamiento, con el objetivo de suprimir las células T del receptor de trasplante. Para esto, los regímenes convencionales han sido altamente mieloablativos; como consecuencia, los pacientes presentan neutropenia grave y prolongada, lo cual contribuye a las complicaciones infecciosas que se observan en fases tempranas. Desafortunadamente, las citopenias que se presentan posteriores a la quimioterapia son comunes y la reconstitución inmunológica continúa siendo lenta, lo cual coloca a los pacientes en un alto riesgo para desarrollar infecciones tempranas en el curso del trasplante. El reconocimiento temprano de los procesos infecciosos y el tratamiento efectivo de la sepsis severa y el choque séptico requieren de la detección temprana, reanimación efectiva, terapia antimicrobiana oportuna, drenaje del foco infeccioso, vigilancia e instauración de medidas específicas y de soporte vital en apoyo a las disfunciones orgánicas presentes.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** ¿Cuál es la prevalencia de infecciones que se presentan en pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital General Gaudencio González Garza, CMNR “La Raza”? ¿Cuál es la etapa del trasplante en la que se presentan los procesos infecciosos con mayor frecuencia?

**HIPOTESIS.** Las infecciones que se presentan en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, del hospital general Gaudencio González Garza, son más frecuentes en la etapa I del trasplante.

**OBJETIVO GENERAL.** Conocer la prevalencia de infecciones en los pacientes pediátricos con Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital General Gaudencio González Garza, CMN La Raza en los últimos 5 años.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS.** Determinar el tipo y etapa de trasplante realizado, así como el foco de infección identificado en los pacientes pediátricos con Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital General Gaudencio González Garza. CNM La Raza en los últimos 5 años (Enero 2008-Diciembre 2013).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics Versión 29.0, se realizó estadística descriptiva para variables cuantitativas. La estadística descriptiva se llevó a cabo con medidas de tendencia central y dispersión.

**DISCUSIÓN.** La prevalencia de infecciones en los pacientes pediátricos con TCPH se documentó en el 86.1% de los casos estudiados; con el 47, 66.2% en la etapa uno del trasplante. Identificándose como foco la infección de catéter venoso central en el mayor número de pacientes El tipo de trasplante con mayor prevalencia de infecciones fue el alogénico.

**CONCLUSIONES.** La prevalencia de infecciones en los pacientes pediátricos con TCPH del HG Gaudencio González Garza, CMN “La Raza” en la revisión de 5 años (enero 2008 a diciembre 2013) es del 86.1% de los casos estudiados. Como era esperado en correlación con la literatura internacional se determinó que la mayor parte de las infecciones se presentó en la etapa uno del trasplante.



## ANTECEDENTES.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una modalidad muy eficaz en el tratamiento de un creciente número de enfermedades de elevada mortalidad. Es utilizado ampliamente en el mundo como tratamiento definitivo de un grupo de enfermedades pediátricas oncológicas y no oncológicas.

Previo al TCPH el paciente debe ser preparado con un régimen de acondicionamiento, con el objetivo de suprimir las células T del receptor de trasplante, que podrían mediar el rechazo del injerto. Para esto, los regímenes convencionales han sido altamente mieloablativos; como consecuencia, los pacientes presentan neutropenia grave y prolongada además de toxicidad en diferentes órganos, lo cual contribuye a las complicaciones infecciosas que se observan en fases tempranas.

La susceptibilidad para presentar infecciones depende de algunos factores como los son la inmunosupresión derivada del régimen de acondicionamiento o el uso de fármacos inmunosupresores para prevenir o tratar la EICH; así mismo el tipo de trasplante y el origen del injerto.<sup>5</sup>

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas puede dividirse en tres etapas. Definimos la primera etapa al periodo comprendido entre el día 0 a 30 del TCPH. La segunda etapa del día 30 al 100. Y la tercera etapa mayor al día 100 al día 365.

La epidemiología de las infecciones en las diferentes etapas del trasplante, se define en la literatura de la siguiente manera.

Durante los primeros 30 días que siguen al trasplante los pacientes tienen dos factores de riesgo críticos para el desarrollo de infecciones, mielodepresión con neutropenia grave prolongada y disrupción de la barrera mucocutánea, lo que resulta de los regímenes de preparación y los accesos vasculares. Esto facilita que la flora bacteriana oral, gastrointestinal y cutánea sean la principal fuente de infección. Por tanto, las infecciones en esta etapa suelen cursar con fiebre asociada a neutropenia en donde predominan las infecciones bacterianas y por *Cándida sp.*<sup>16</sup>

Las etiologías predominantes corresponden a gérmenes Gram positivos en el 75% y bacterias Gram negativas en el 25%. Posterior al implante y en periodos más tardíos existe riesgo de infecciones bacterianas, especialmente a bacterias encapsuladas (*Streptococo pneumoniae*).<sup>9, 15</sup>

El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune observado tanto en receptores de trasplante autólogo como el alogénico. De manera característica en esta etapa las infecciones bacterianas son

menos frecuentes y Citomegalovirus, Pneumocystis jirovecii y Aspergillus sp se enlistan como los principales patógenos.<sup>1</sup>

La última etapa se caracteriza por el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, así como la alteración en el funcionamiento del sistema retículo-endotelial. Este deterioro es más grave en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como citomegalovirus, varicela zoster y encapsulados.<sup>16</sup>

El paciente con sepsis puede cursar con diferentes fases de un mismo proceso evolutivo, como son: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave o falla orgánica múltiple.<sup>5</sup>

El pronóstico en pacientes sometidos a TCPH ha mejorado gradualmente en los últimos veinticinco años debido a la suma de varios factores que incluyen: la mejor selección de pacientes, la introducción de regímenes de intensidad reducida, el mejor control de calidad en bancos de sangre, la introducción de factores de crecimiento hematopoyéticos, el uso de nuevos agentes antimicrobianos, antimicóticos y antivirales, así como al desarrollo de estrategias para optimizar su uso y los avances en las medidas de control de infecciones..

Debido a que las infecciones constituyen una de las principales complicaciones asociadas al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, ocasionando elevados costos sociales y económicos; se realizan cada vez más ensayos clínicos y estudios para establecer medidas preventivas y terapéuticas que disminuyan la incidencia de infecciones en el paciente trasplantado.

El siguiente paso en la lucha contra las infecciones, se basa en el estudio epidemiológico y medidas de control; a partir de las tareas de vigilancia en hospitales se obtienen tasas de infecciones; las cuales resultan de gran interés para establecer una evaluación de la calidad asistencial. Epidemiológicamente las tasas de infección constituyen un excelente indicador de proceso, estructura y resultado de la actividad hospitalaria.

La información que se desprende de la vigilancia constituye un valioso elemento de conocimiento para el entorno médico. Proporcionando una visión de la situación que nos permita orientar y dirigir las actividades de control de infecciones.



## MARCO TEÓRICO

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento en el que las células progenitoras hematopoyéticas son infundidas para restaurar la función de la médula ósea (MO), afectada parcial o completamente por enfermedades propias de la médula ósea o como consecuencia de una alteración secundaria.<sup>2,3</sup>

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. El cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial. Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren.<sup>4</sup>

Pese a que el cáncer es mucho menos común en niños que en adultos, aproximadamente 1 de cada 285 niños en Estados Unidos será diagnosticado con dicha enfermedad antes de cumplir 20 años. Pese a que los avances en el tratamiento han mejorado las tasas de supervivencia de niños con cáncer. El cáncer sigue siendo la segunda causa de muerte en niños entre los 5-14 años de edad.<sup>5</sup>

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una modalidad muy eficaz en el tratamiento de un creciente número de enfermedades de elevada mortalidad. Es utilizado ampliamente en el mundo como tratamiento definitivo de un grupo de enfermedades pediátricas oncológicas y no oncológicas.<sup>6,7</sup>

Las células del sistema inmunitario tienen un origen común en una célula progenitora hematopoyética pluripotencial (stem cell SC) localizada en la médula ósea y a partir de la cual la diferenciación da lugar a los diferentes tipos de células sanguíneas. Estas células hematopoyéticas primarias son la población de células más primitivas a partir de las cuales derivan todas las células sanguíneas circulantes. Se reconocen las células pluripotenciales por sus capacidades de auto renovación y de diferenciación en diversas células progenitoras hematopoyéticas. Estas pierden la capacidad de auto-renovación y adquieren la de multiplicarse y diferenciarse, dando lugar a su vez a las células precursoras que tienen características específicas de cada línea celular.<sup>6</sup>

Por lo tanto, siempre y cuando existan las condiciones adecuadas, a partir de un determinado número de Stem cell y células progenitoras hematopoyéticas, puede alcanzarse una reconstitución inmunológica y hematológica completas.<sup>6</sup>

El pronóstico en pacientes sometidos a TCPH ha mejorado gradualmente en los últimos veinticinco años debido a la suma de varios factores que incluyen: la mejor selección de pacientes, la introducción de regímenes de intensidad reducida, el mejor control de calidad en bancos de sangre, la introducción de factores de crecimiento hematopoyéticos, el uso de nuevos agentes: antimicrobianos, antimicóticos y antivirales, así como al desarrollo de estrategias para optimizar su uso y los avances en las medidas de control de infecciones.<sup>8</sup>

Desafortunadamente, a pesar de ello, las citopenias que se presentan posteriormente a la administración de la quimioterapia son comunes y la reconstitución inmunológica continúa siendo lenta, lo cual coloca a los pacientes en un alto riesgo para desarrollar infecciones tempranas en el curso del trasplante. En este y otros grupos de pacientes que cursan con neutropenia grave, las infecciones han sido y continúan siendo la principal causa de morbilidad, con un 50% y una mortalidad que oscila entre un 10-38%.<sup>7</sup>

## **ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TCPH.**

La historia del trasplante de médula ósea (TMO) inicia con el concepto propuesto por Arthur Pappenheim, en el siglo XIX, de la existencia de una célula precursora de la que se originan todas las líneas celulares hematopoyéticas.<sup>8</sup>

Los primeros TMO en humanos fueron realizados por E. Donnall Thomas, en 1957, quien trasplantó a seis pacientes con diversas patologías, con pobres resultados, ya que sólo se logró un injerto transitorio en dos casos. Esta primera experiencia demostró que cantidades relativamente grandes de médula ósea podían ser administradas por vía intravenosa sin toxicidad. Un descubrimiento crítico en el desarrollo del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) fue el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos (HLA) descrito por Dausset y Payne. Gracias a ello, fue posible seleccionar donadores compatibles que permitieran un injerto duradero sin el riesgo de Enfermedad injerto contra huésped (EICH) letal. Esto permitió que, en 1968, el grupo de Minneapolis y el grupo de Milwaukee, en forma simultánea, llevaran a cabo, con éxito, los primeros trasplantes con médula ósea alogénica (TMOA) de un donador HLA compatible, en niños con inmunodeficiencia grave. En marzo de 1969, el grupo de Seattle realizó, con éxito, el primer trasplante HLA compatible en un paciente leucémico, con un esquema de acondicionamiento a base de radiación corporal total (RCT) y ciclofosfamida (CFM). También el grupo de Seattle, en 1972, publicó los primeros cuatro casos con anemia aplásica grave tratados con

trasplante de MO de donadores HLA idénticos, utilizando únicamente CFM como acondicionamiento, lográndose que dos de ellos fueran supervivientes a largo plazo. <sup>8</sup>El desarrollo, en la década de los 70's, de centrifugas de flujo continuo para leucoféresis y plasmaféresis, aunado a la observación de que el número de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en sangre periférica se incrementaba sustancialmente durante la recuperación del efecto mielosupresor de la quimioterapia o posterior a la administración de factores estimulantes de colonias, permitió llevar a cabo, en 1987, el primer autotrasplante con CPH de sangre periférica y posteriormente también trasplantes alogénicos, lo que hizo necesario cambiar el nombre del procedimiento, de trasplante de médula ósea al de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), como se conoce actualmente. <sup>8</sup>

En 1986, Broxmeyer demostró que la sangre de cordón umbilical de humanos es rica en CPH, lo que permitió que Gluckman, en 1990, llevara a cabo el primer trasplante alogénico exitoso utilizando esta fuente de CPH, procedimiento que ha permitido, junto con el desarrollo de bancos de donadores altruistas no relacionados, incrementar el número de pacientes que se benefician con un trasplante de CPH. <sup>8</sup>

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el INCMNSZ inició en 1979 cuando se llevó a cabo, con éxito, el primer trasplante de médula ósea en nuestro país. Se trató de un paciente con anemia aplásica a quien se realizó un trasplante singénico (a partir de un hermano gemelo), lográndose injerto para el día +36 y permaneciendo sin recaída hasta su última valoración en consulta externa. <sup>8</sup>

A pesar de este primer éxito, no fue sino hasta 1986 cuando se inició el programa de TCPH en el INCMNSZ en las patologías de anemia aplásica, leucemia aguda y leucemia granulocítica crónica. En septiembre de 1988 se llevó a cabo el primer TCPH exitoso en el país, en leucemia aguda mieloblástica. <sup>8</sup>

En el panorama nacional, posterior a la creación del Programa de Trasplante de CPH del INCMNSZ, surgieron progresivamente diferentes centros que iniciaron programas de TCPH. Los primeros trasplantes autólogos y alogénicos con CPH de sangre periférica, en el país, fueron realizados por el grupo del Instituto Nacional de Cancerología, en 1992 y 1996; los primeros trasplantes con sangre de cordón umbilical se llevaron a cabo en el Hospital Gabriel Mancera del IMSS, en 1998, y el primer trasplante con un esquema de intensidad reducida fue realizado por el grupo del Hospital Universitario de Monterrey, en 1998. <sup>8</sup>

En noviembre de 1999 se llevó a cabo la primera y única reunión de los diferentes grupos de TCPH del país, con el objetivo de conocer la experiencia nacional. Para esta fecha se habían realizado en el país 649 trasplantes en 11 centros, de los cuales 61.6% eran alogénicos y 38.4% autólogos. Los centros con mayor número de trasplantes realizados eran el Centro Médico La Raza del IMSS con 37% del total

de trasplantes y el INCAN con 20%, seguidos por el Hospital de Pediatría del Centro médico Nacional La Raza (8.6%), Centro médico Siglo XXI del IMSS (7.8%), Hospital de Especialidades del IMSS Puebla (7.7%), INCMNSZ (5.1%), Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla (5.1%), Centro médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE (3.4%), Hospital Universitario de Monterrey (2.5%), Instituto Nacional de Pediatría (2.0%) y Hospital Infantil de México (0.8%).<sup>8</sup>En el momento actual y aunque no se tienen datos completos a nivel nacional, el CMN La Raza continúa siendo el centro más activo, en cuanto a número de trasplantes, y los grupos del Hospital Universitario de Monterrey y el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, trabajando en forma cooperativa, se han constituido en centros muy activos en el campo de trasplantes, con el uso de acondicionamientos de intensidad reducida; por otro lado, también han surgido nuevos centros en lugares de la república como Torreón, Guadalajara, etc.<sup>9</sup>

## **INDICACIONES CLÍNICAS DEL TCPH.**

Durante las últimas décadas el TCPH se ha transformado en una terapia con claros beneficios en número creciente de patologías oncológicas y no oncológicas.<sup>10</sup>

Las indicaciones de trasplante han sido clasificadas de acuerdo a la evidencia en la literatura en: Indicaciones oncológicas y no oncológicas.<sup>9</sup>

-Enfermedades neoplásicas (hematológicas y tumores sólidos) que no sean curables por los agentes citotóxicos a dosis tolerables pero pueden ser curadas con tratamientos mieloablativos (con alta toxicidad medular).<sup>9</sup>

Leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, linfomas, tumores sólidos.<sup>9</sup>

Así la infusión de CPH reconstruye el sistema hematopoyético, permitiendo la restauración de la actividad hematopoyética a nivel medular. En los TCPH alogénicos existe además un efecto inmunológico antitumoral, contribuyendo a la eliminación de la enfermedad residual mínima. Para estas indicaciones son utilizados tanto los TCPH autólogos como los alogénicos, dependiendo de la enfermedad. El tratamiento previo consiste en quimioterapia con o sin radioterapia a dosis más mieloablativas que lo general.<sup>6</sup>

-Enfermedades No Neoplásicas. (Aplasias medulares, hemopatías congénitas, inmunodeficiencias y otros errores congénitos) en las que o ya no existe una médula funcionante o esta médula no es capaz de producir ciertos elementos celulares sanguíneos en número y función adecuados por defectos genéticos. Para estas indicaciones sólo son utilizados los TCPH alogénicos.<sup>6</sup>



Hemoglobinopatías, aplasia medular severa, aplasia medular congénita, inmunodeficiencias, errores del metabolismo y enfermedades autoinmunes.<sup>9</sup>

## **TIPOS DE DONANTE.**

De acuerdo al origen (donador) de las CPH se puede clasificar al trasplante como autólogo, cuando son obtenidas del mismo paciente y alogénico cuando el origen es a partir de un donador relacionado o no.<sup>5</sup>

Los donantes alogénicos pueden clasificarse según relación genética con el receptor en donantes, hermanos (si son gemelos univitelinos se habla de donantes singénicos, familiares y no emparentados). Los donantes alogénicos se clasifican además según la paridad en antígenos leucocitarios humanos.<sup>5</sup>

Según la fuente anatómica de los precursores en médula ósea, sangre de cordón umbilical o de sangre periférica movilizada. Según la selección celular posterior a la extracción, los injertos pueden ser no manipulados o manipulados.<sup>5</sup>

La selección del donante óptimo se basa en múltiples factores como la paridad de los antígenos leucocitarios humanos, disponibilidad del donante, el peso y la edad del receptor, el diagnóstico de base, comorbilidades previas al TCPH y el riesgo de recaída.<sup>5</sup>

En cuanto a la identidad del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) los TCPH pueden ser:

- a) HLA genotípicamente idéntico (familiar)
- b) HLA fenotípicamente idéntico (familiar o no familiar)
- c) HLA no idéntico <sup>6</sup>

En los TCPH autólogos el paciente actúa como su propio donante, o sea, sus propias CPH después de ser extraídas, conservadas y tratadas adecuadamente, son infundidas como procedimientos de rescate permitiendo el empleo previo de tratamientos de quimioterapia y radioterapia intensivos.<sup>6</sup>

Los TCPH alogénicos son obtenidos de un donante que no sea el propio paciente y con la mejor compatibilidad posible en el sistema HLA (antígenos leucocitarios humanos codificados por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad), sea un familiar o no. Al efecto citotóxico del tratamiento previo de quimioterapia o quimio-radioterapia, se añade un efecto inmunológico de injerto-contra tumor.<sup>6</sup>

En el TCPH singénico el donante es un hermano gemelo univitelino y por tanto HLA idéntico.<sup>6</sup>

## REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO.

El acondicionamiento o régimen de acondicionamiento corresponde a la etapa terapéutica previa a la infusión de progenitores hematopoyéticos, es una combinación de radioterapia, quimioterapia, tratamiento inmunosupresor y tratamientos para la prevención de complicaciones.<sup>9</sup>

Un régimen de acondicionamiento, tiene como finalidad:

- 1) Conseguir inmunosupresión que garantice el injerto de las CPH.
- 2) Eliminar las células tumorales residuales
- 3) Conseguir un espacio físico para que se implanten los nuevos progenitores.<sup>5</sup>

Los regímenes de acondicionamiento incluyen quimioterapia e inmunosupresión y/o irradiación corporal total; que pueden ser o no mieloablativos.<sup>5</sup>

La terapia de acondicionamiento se proporciona como preparación para el TCPH y este puede ser mieloablativo y no mieloablativo (o reducido en intensidad). Se denominan acondicionamientos mieloablativos a aquellos que basan su efecto en quimioterapia y radioterapia intensas, corresponden a la estrategia tradicional en TCPH, son efectivos pero con efectos adversos por toxicidad presentes en más del 50% de los pacientes pediátricos. Los acondicionamientos no mieloablativos (llamados también de intensidad reducida o baja intensidad) utilizan quimioterapia y/o radioterapia de menor intensidad para disminuir la toxicidad y efectos adversos y una potente inmunosupresión que permita el implante de los progenitores infundidos. La mieloablación se alcanza usando altas dosis de quimioterapia acompañadas o no de radioterapia y condiciona vulnerabilidad al huésped para infecciones, lo cual puede incrementar el riesgo de morbimortalidad pese a los cuidados de soporte vital proporcionados. Los efectos deseados se completan por acción citotóxica de los linfocitos alogénicos.<sup>11, 9</sup>

El acondicionamiento ideal es aquel que logra eliminar en su totalidad las células malignas del huésped, con una baja morbilidad y mortalidad, que permite suficiente inmunosupresión para prevenir la falla de implante y la ECIH. En la actualidad, no existe ningún acondicionamiento que cumpla con este ideal.<sup>9</sup>

De manera general, puede mencionarse que un régimen de acondicionamiento consta de varios apartados, el principal de ellos indica el o los citostáticos a emplearse; sin embargo al utilizarse altas dosis de estos y debido al estado de inmunosupresión que se provoca, la posibilidad de que se presenten reacciones adversas y toxicidades propias de estos aumenta, por lo cual otros apartados de el régimen especifican la utilización de medicamentos para prevenir: La toxicidad de los citostáticos, la presencia de infecciones, la enfermedad hepática veno-oclusiva además de la prevención de la enfermedad injerto contra hospedero. De todos y

cada uno de los medicamentos prescritos en el régimen de acondicionamiento, deben especificarse la posología, duración e indicaciones específicas de administración. (Tabla 2)<sup>12</sup>

Los regímenes de acondicionamiento han cambiado a la luz de los efectos adversos que se han hecho evidentes en el tiempo. Los factores a considerar al momento de diseñar un régimen de acondicionamiento son múltiples, los más importantes son: Tipo de trasplante, tipo de patología, disparidad HLA, edad del receptor, fuente de progenitores hematopoyéticos, efectos adversos y efectos tardíos.<sup>11,9</sup>

Un dato importante de mencionar es la manera en la que se cuentan los días de un paciente trasplantado, ya que el manejo de esta información facilita el entendimiento de temas posteriores, tales como posología y duración del régimen empleado, así como el monitoreo de los pacientes para evaluar la toxicidad que producen los agentes quimioterápicos. La manera en que se denominan los días es sencilla y útil, y que el o los días del trasplante se designan como día 0 o 00, en el caso de ser dos días los utilizados para el trasplante, el resto se denotan por números decimales 1, 2, 3, etc. Se denominan negativos en el caso de ser los días previos al trasplante y positivos cuando se trata de los días posteriores al trasplante.<sup>11</sup>

## **RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO PARA EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGAS.**

La selección de quimioterapia para este tipo de trasplante se basa en tres principios importantes:

1. Ciertos fármacos como los agentes alquilantes y el etopósido, ponen de manifiesto curvas dosis-respuesta inclinadas cuando se emplean para tratar lesiones malignas susceptibles. Por este motivo, pueden administrarse dosis elevadas de estos fármacos, limitadas primordialmente por la toxicidad hematológica, para lograr tasas elevadas de reacción.
2. Se pueden combinar las dosis elevadas de quimioterapia con toxicidad no sobrepuesta para órganos importantes sin que sea necesaria combinarlas.
3. Las células progenitoras hematopoyéticas pueden rescatar al paciente de los efectos mielo-supresores de la quimioterapia a grandes dosis.<sup>11</sup>

La administración posterior de un factor estimulante de colonias granulocíticas después de la administración de las células autólogas puede acortar en grado importante la duración de la neutropenia que acompaña a la quimioterapia mielosupresora.<sup>11</sup>

En la tabla 3 se muestran los agentes utilizados más a menudo durante la quimioterapia de acondicionamiento para el trasplante autólogo.<sup>11</sup>

El periodo de recuperación de trasplante autólogo es, por lo general, menor que en el caso del alogénico, el cual ocurre en aproximadamente una a dos semanas, dándose en primer lugar el prendimiento de los neutrófilos, seguidos de las plaquetas cerca de una semana después.<sup>11</sup>

## **RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO PARA TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITÓRAS HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICAS.**

El principio que respalda al trasplante de células o progenitoras alogénicas consiste en que la enfermedad hematológica se puede curar mediante supresión completa de la médula con inmunosupresión profunda, de modo que las células del donador pueden restituir con buenos resultados el sistema hematológico enfermo del paciente. Los regímenes para el trasplante alogénico, usados más comúnmente (tabla 4), se basan en la necesidad tanto de supresión medular como de inmunosupresión.<sup>11</sup>

Derivada del trasplante alogénico, resulta la enfermedad del injerto contra el hospedero (EICH), la cual se da como una forma de defensa del organismo del paciente hacia las células extrañas del donador.<sup>11</sup>

El trasplante de células progenitoras alogénicas se acompaña de gran variedad de complicaciones infecciosas que ocurren durante periodos identificables después del trasplante. El periodo temprano de neutropenia se acompaña más a menudo de infecciones bacterianas y por levaduras y, posiblemente reactivación de la infección por el virus del herpes simple. El riesgo de neumonía por *Pneumocystis carinii* se incrementa con la duración del tratamiento inmunosupresor. Otras infecciones que ponen en peligro la vida, que ocurren de manera característica dos a tres meses después del trasplante son Aspergillosis e infección por Citomegalovirus. Pueden verse también durante este periodo posterior al trasplante, otras infecciones virales y micóticas atípicas graves. De allí la gran importancia de la prevención de ciertas infecciones bacterianas, trimetoprim con sulfametoxazol y de tipo micótico, con anfotericina B o fluconazol. Se recurre además de manera sistémica al aciclovir para prevenir la reinfección por el virus de herpes simple.<sup>11</sup>

Suele prescribirse algún factor del crecimiento hematopoyético después de la administración de las células alogénicas con la finalidad de ayudar a recuperar los neutrófilos a cierto nivel.<sup>11</sup>

## **RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA POSTERIOR AL TCPH.**

La reconstitución del sistema inmune es caracterizada por: la transferencia clínicamente significativa de una respuesta inmune derivada de la respuesta inmunológica y humoral del donante. Después de la quimioterapia y radioterapia previas al trasplante, toda la hematopoyesis normal del receptor, la respuesta celular y la mayoría de la respuesta humoral son eliminados.<sup>6</sup>

La respuesta de linfocitos T antígeno-específica es necesaria para el control clínico de infecciones por virus, protozoos y hongos y, a través del control de la producción de anticuerpos específicos por los linfocitos B, los linfocitos T son también necesarios para el control de infecciones bacterias.<sup>6</sup>

El aumento en la producción de anticuerpos posteriores al TCPH siguiente a la inmunización del donante y receptor puede ser debido a la transferencia de:

- a. Linfocitos B inmunes del donante.
- b. Células presentadoras de antígeno del donante antígeno sensibilizadas.
- c. Linfocitos T inmunes del donante que cooperan con cualquiera de los linfocitos B antígeno específicos del donante o del receptor.<sup>6</sup>

## **FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES CON TCPH PARA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CDI).**

La incidencia de infección por Clostridium difficile (CDI) en pacientes que recibieron TCPH es aproximadamente 5-30% comparado con 1-2% de los pacientes hospitalizados sin trasplante. Los pacientes con TCPH son comúnmente expuestos a factores de riesgo ambientales para CDI incluyendo el tiempo prolongado de hospitalización, exposición a antibióticos de amplio espectro, recepción de terapia inmunosupresora, disrupción en la integridad de la mucosa intestinal y profunda inmunosupresión.<sup>13</sup>

La infección por CDI representa una complicación significativa en los pacientes con TCPH.<sup>12</sup>

Estudios recientes han reportado una correlación directa entre la infección temprana por CDI y la afección al tracto gastrointestinal con un subsecuente incremento en la mortalidad. La identificación temprana de los factores de riesgo durante el curso del trasplante podría permitir el uso de estrategias preventivas y terapéuticas durante la exposición, para minimizar los riesgos de recurrencia.<sup>12</sup>

## **COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.**

La quimioterapia intensiva y el trasplante hematopoyético podría estar asociada con un amplio número de serias complicaciones. Se incluyen procesos relacionados con la respuesta inmune inmediata, EICH, toxicidad resultante al régimen de acondicionamiento, infecciones debidas a neutropenia, y deficiencia inmunitaria posterior al trasplante.<sup>14</sup>

Una vez que el paciente ha recibido la infusión de progenitores hematopoyéticos, las complicaciones se presentan habitualmente en los primeros cien días posteriores al trasplante.<sup>14</sup>

La fiebre y neutropenia es reconocida como una de las más importantes complicaciones de la quimioterapia.<sup>10, 14</sup> La mayor incidencia y severidad se correlaciona con el mayor uso de inmunosupresores, el mayor tiempo de recuperación de neutrófilos y la reconstitución inmune más lenta. El tipo de infección a la que están expuestos los pacientes trasplantados varía en el tiempo.<sup>9</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL TCPH.**

### **PRIMERA ETAPA (0-30 días).**

Durante los primeros 30 días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales:

1-La neutropenia prolongada.

2-La mucositis secundaria al uso de agentes quimio-terapéuticos utilizados y a la necesidad frecuente de accesos vasculares.

En consecuencia los gérmenes provenientes de la piel, la cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, en donde predominan las infecciones bacterianas y por *Cándida sp.*<sup>16</sup>

La infección es una de las principales complicaciones asociadas al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Durante el periodo inicial de neutropenia, que ocurre aproximadamente una semana previa a la infusión hasta tres semanas después del trasplante; estos pacientes tienen riesgo de adquirir infecciones bacterianas. Ocurren debido a la presencia de neutropenia y mucositis. Se presentan con una incidencia similar en el trasplante autólogo y alogénico (30-35%). Las etiologías predominantes corresponden a gérmenes Gram positivos en el 75% de los aislamientos (*Streptococo viridans* y *Estafilococo coagulasa negativo*) y bacterias Gram negativas en el 25% (*Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias). Posterior al implante y en periodos más tardíos existe riesgo de infecciones bacterianas, especialmente a bacterias encapsuladas (*Streptococo pneumoniae*).<sup>9, 15</sup>

Con respecto a las infecciones fúngicas, en el periodo previo al implante existe un alto riesgo de candidemia, controlada con el uso sistemático de profilaxis. Las

---

infecciones micóticas causadas por *Cándida* spp y *Aspergillus* spp también pueden ocurrir durante el primer periodo. El riesgo de estas infecciones disminuye posteriormente al incremento de la cuenta de neutrófilos, sin embargo la función de los neutrófilos y macrófagos permanece anormal. En el periodo posterior al implante el mayor riesgo es de infección por *Aspergillus* spp.<sup>9, 15</sup>

Los virus son un problema durante todo el proceso del trasplante. Los pacientes con trasplante alogénico además tienen suprimida la respuesta celular inmediata. Por lo tanto tienen como consecuencia infecciones virales. Los virus respiratorios y los enterovirus tienen una incidencia alta y estable. En el periodo posterior al implante existe un alto riesgo de candidemia, controlada con el uso sistemático de tratamiento preventivo. Las más frecuentes son Virus del Herpes (herpes simple, varicela zoster, citomegalovirus, Epstein-Barr, virus sincitial respiratorio y adenovirus), protozoarios (como son *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*), bacterias (como *Legionella* spp y *S. pneumoniae*) y otras infecciones (*Aspergilosis*) son comunes.<sup>15,16</sup>

El *Pneumocystis jirovecii* es un patógeno que ocasiona patología respiratoria severa. Temporalmente el riesgo se mantiene mientras se encuentre comprometida la inmunidad celular, vale decir hasta por lo menos el primer año posterior al trasplante. El uso de terapia profiláctica está ampliamente recomendado para este patógeno.<sup>9</sup>

Con el uso de sangre periférica en lugar de médula ósea como fuente de células madre se ha logrado disminuir la duración del periodo de neutropenia que se presenta después del régimen de acondicionamiento; el uso de células madres de cordón umbilical se asocia a recuperación tardía de la hematopoyesis que junto con la disfunción de los neutrófilos se traduce en mayor riesgo de infección, principalmente en etapas tempranas. En estos pacientes se han reportado mayor riesgo de *Aspergilosis*, *Candidiasis*, infecciones por *Adenovirus* y *Herpes virus humano 6-7*.<sup>16</sup>

## **SEGUNDA ETAPA (30-100días).**

El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune observado tanto en receptores de trasplante autólogo como el alogénico. De manera característica en esta etapa las infecciones bacterianas son menos frecuentes y *Citomegalovirus*, *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus* sp se enlistan como los principales patógenos.<sup>17</sup>

### **TERCERA ETAPA (MAYOR A 100 DÍAS).**

Esta última etapa se caracteriza por el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, así como la alteración en el funcionamiento del sistema retículo-endotelial. Este deterioro es más grave en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como citomegalovirus, varicela zoster y encapsulados.<sup>16</sup>

En los pacientes con trastornos hematológicos malignos que reciben quimioterapia citotóxica intensiva, al igual que en los pacientes sometidos a TCH, además de cursar con citopenias, es usual que presenten daño en la mucosa del tracto intestinal y respiratorio (mucositis), así como también requieren del uso de catéteres venosos centrales prolongados, los cuales constituyen las vías de entrada para microorganismos infecciosos.<sup>7</sup>

La susceptibilidad para presentar infecciones depende de algunos factores como los son la inmunosupresión derivada del régimen de acondicionamiento o el uso de fármacos inmunosupresores para prevenir o tratar la EICH; así mismo el tipo de trasplante y el origen del injerto.<sup>5</sup>

El paciente con sepsis puede cursar con diferentes fases de un mismo proceso evolutivo, como son: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave o falla orgánica múltiple.<sup>5</sup>

En general, son tres los factores que en estos pacientes interactúan para determinar el riesgo de infección: el estado neto de inmunosupresión del paciente, la exposición del paciente a patógenos y la presencia de daño a órganos. La reconstitución inmunológica posterior a la quimioterapia intensiva de manera natural se lleva a cabo en tres fases comenzando en el día 0 (día del trasplante).<sup>7</sup>

Durante la fase I, los pacientes tienen dos factores de riesgo críticos para el desarrollo de infecciones, mielodepresión con neutropenia grave prolongada y disrupción de la barrera mucocutánea, lo que resulta de los regímenes de preparación y los accesos vasculares. Esto facilita que la flora bacteriana oral, gastrointestinal y cutánea sean la principal fuente de infección. Por tanto, las infecciones en esta etapa suelen cursar con fiebre asociada a neutropenia, definiendo así estos enfermos como “fiebre y neutropenia”. En esta condición el tratamiento antimicrobiano suele ser empírico, ya que solamente se identifica al agente causal en un 47-49% de los casos y se documenta el sitio de la infección clínica apenas en un 10% de los enfermos.<sup>7</sup>

El papel de la neutropenia como principal defecto en estos enfermos fue descrito por Bodey en 1966 al demostrar que a medida que la cifra de neutrófilos se reducía a menos de  $0.5$  a  $0.1 \times 10^9/L$  la incidencia de infección grave, el número de días de antibióticos y el número de días con fiebre aumentaba. Describió que existe una correlación entre la incidencia de infección y la intensidad y duración de la



neutropenia. Además describió que la duración de la neutropenia, si se prolonga más de 5 semanas se asocia a infección en el 100% de los enfermos.<sup>7</sup>

El tratamiento efectivo de la sepsis severa y el choque séptico requieren de la detección temprana, reanimación efectiva, terapia antimicrobiana oportuna, drenaje del foco infeccioso, vigilancia e instauración de medidas específicas y de soporte vital en apoyo a las disfunciones orgánicas presentes.<sup>5</sup>

Se han propuesto distintas formas para reducir la adquisición de nuevos microorganismos y también estrategias para suprimir a los patógenos que potencialmente pueden colonizar a los pacientes. Así se introdujeron los sistemas de aire con flujo laminar y los antibióticos orales para lograr la descontaminación intestinal selectiva, respectivamente. Con este último objetivo se aplican antibióticos que tienen la capacidad de suprimir las enterobacterias intestinales sin suprimir la flora anaeróbica.<sup>7</sup>

Sin embargo, aunque es ampliamente utilizada, en la práctica hospitalaria el empleo de profilaxis antimicrobiana en pacientes con neutropenia grave que se encuentran afebriles resulta controversial en la prevención de infecciones causadas por bacilos Gram negativos. Ya que estudios argumentan que los datos que apoyan dicho uso son limitados y que, aunque se ha reportado que puede disminuir el número de bacteriemias en neutropenia grave, el porcentaje de eventos fatales relacionados a infección no disminuye, en contraposición con otros estudios en los que se ha visto que desde que comenzó la administración profiláctica de antibióticos en pacientes neutropénicos, ha disminuido de manera considerable la incidencia de bacteriemias por microorganismos Gram negativos.<sup>7</sup>

A pesar del progreso de la ciencia en el uso de factores de crecimiento hematopoyético para reducir la duración de neutropenia, las nuevas terapias inmunosupresoras y los mejores procedimientos para probar la histocompatibilidad, las complicaciones continúan presentándose como enfermedad injerto contra huésped, fallo del injerto, neumonitis intersticial e infecciones, éstas últimas continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y muerte en estos pacientes. El riesgo de infecciones nosocomiales es mayor en las primeras semanas después del trasplante, cuando el paciente se encuentra pancitopénico.<sup>18</sup>

## **PERIODO TEMPRANO POSTERIOR AL TRASPLANTE (PREVIO AL DÍA +21).**

### **EPIDEMIOLOGÍA DE INFECCIONES DURANTE LA NEUTROPENIA POSTERIOR AL TRASPLANTE.**

Casi todos los pacientes que recibieron regímenes mieloablativos de acondicionamiento desarrollaron fiebre durante el periodo de neutropenia, y la

---

mayoría de estos episodios febriles fueron relacionados a infecciones. El riesgo de infección severa bacteriana o fúngica en el periodo temprano posterior al trasplante es reducido cuando se han utilizado esquemas de acondicionamiento no mieloablativo. Los signos clínicos de infección aparte de la fiebre, podrían estar ausentes o ser sutiles, y el foco de infección no será identificado por clínica, estudios microbiológicos, ni por técnicas de imagen. Los diagnósticos diferenciales de causas no infecciosas de fiebre como son reacciones a la transfusión y las reacciones adversas a medicamentos deberían considerarse. Las infecciones en el periodo de neutropenia posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas podrían amenazar la vida del huésped. Las bacterias patógenas causan aproximadamente 90% de las infecciones durante esta fase. Los factores epidemiológicos relevantes en las infecciones bacterianas se muestran en la tabla 5.<sup>19</sup>

La bacteriemia regularmente es relacionada a la presencia de catéter venoso central y/o a mucositis severa; ocurre en más del 30% de los pacientes después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, en la mayoría la causa inicial es por gérmenes Gram positivos, predominantemente Coagulasa negativos, Estafilococo, Corynebacterias y Estreptococo Alfa-hemolítico. Raramente la bacteriemia por S. Viridans puede causar choque tóxico y dificultad respiratoria aguda, potencialmente resultante en resultados fatales.<sup>18</sup>

Las infecciones por bacterias Gram negativas son menos frecuentes, debido a que están asociadas a una alta mortalidad y movilidad. Los organismos Gram negativos podrían ingresar al sistema circulatorio a través de las mucosas dañadas en el tracto gastrointestinal de los pacientes.<sup>18</sup>

Las infecciones fúngicas ocurren en alrededor del 15% de los pacientes, y las infecciones por virus del herpes simple surgen posterior al trasplante a pesar de haberse iniciado las medidas profilácticas con Aciclovir.<sup>18</sup>

Además el régimen de acondicionamiento mieloablativo causa daño severo a las barreras mucosas, manifestándose como mucositis en la mucosa oral así como en el tracto digestivo. Esto también ocurre en pacientes con TCPH en los que se ha demostrado que en presencia de mucositis severa presentan fiebre y que la mucositis intestinal juega un papel de importancia en la presencia de bacteriemia.<sup>10</sup>

## **PERIODO INTERMEDIO POSTERIOR AL TRASPLANTE (3 SEMANAS A 3 MESES). EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN EL PERIODO INTERMEDIO POSTERIOR AL TRASPLANTE.**

En la mayoría de los trasplantes de células progenitoras alogénicas, las infecciones se presentan después del día +50 posterior al trasplante. Después de la reconstitución hematológica, debido a una severa combinación de deficiencias tanto cuantitativa como funcional de los linfocitos T y B persistentes.

En el 14% de los pacientes, las bacteriemias ocurren posteriores al trasplante con tasas de mortalidad comparadas con las tasas obtenidas previas al trasplante. La mayoría de los aislamientos en hemocultivos corresponden predominantemente a organismos Gram positivos (en particular *Estafilococo*), con el foco identificado en más del 50% de los pacientes. Las infecciones relacionadas a catéter venoso corresponden a más del 30% de las bacteriemias.

Otras infecciones más frecuentes durante el periodo intermedio posterior al trasplante son las neumonías principalmente causadas por *Streptococo Pneumonia*, especies de *Klebsiella* y *P. aeruginosa*, o algunos hongos como *Aspergillus*. Entre las bacterias menos frecuentes *Listeria Monocytogenes* y *Legionella pneumophila*.<sup>18</sup>

Los virus son causas comunes de las infecciones durante el periodo del injerto a 90 días después del TCPH. El virus patógeno clásico durante este periodo es el citomegalovirus el cual se reactiva en el 60-70% de los pacientes seropositivos y las infecciones primarias ocurren en hasta un tercio de los pacientes seronegativos con donantes seropositivos. La enfermedad por citomegalovirus se asocia aún con una morbimortalidad significativas. Por lo que son importantes las estrategias preventivas con antivirales.<sup>18</sup>

El virus del Epstein-Barr también se reactiva con mucha frecuencia, pero rara vez ocasiona enfermedad terminal. Sin embargo, la enfermedad linfoproliferativa que ocurre posterior al trasplante impulsada por el virus del Epstein-Barr, constituye una alta mortalidad. Las infecciones por Adenovirus pueden causar enfermedades multiórganicas, incluyendo la neumonía, encefalitis, hepatitis, gastroenteritis y la cistitis hemorrágica.<sup>18</sup>

## **PERIODO TARDÍO DESPUÉS DEL TCPH (DESPUÉS DEL DÍA 90). EPIDEMIOLOGÍA ESPECÍFICA DE INFECCIONES DURANTE EL ÚLTIMO PERIODO POSTERIOR AL TRASPLANTE.**

En el último periodo del trasplante, la reconstitución inmune generalmente progresa, sobre todo en pacientes que han recibido un trasplante de un donante familiar con HLA idéntico.<sup>18</sup>

La infección por Citomegalovirus se ha vuelto más frecuente en la última década. Estos están asociados con retraso en la reconstitución completa de la inmunidad específica, principalmente de las células T, y se producen con mayor frecuencia en pacientes con EICH grave. La monitorización prolongada y la terapia antiviral repetidas son necesarias en este tipo de pacientes. Aunque la toxicidad de la terapia antiviral y el desarrollo de cepas de Citomegalovirus resistentes son consideraciones importantes.<sup>18</sup>

La Varicela Zoster es un patógeno importante después del TCPH. La varicela ocurre en los pacientes seronegativos, siendo una complicación importante, especialmente en los niños. Las manifestaciones clínicas varían desde localizadas hasta manifestaciones diseminadas incluyendo afección al sistema nervioso central la cual puede ocurrir sin manifestaciones cutáneas por lo que pueden ser difíciles de diagnosticar.<sup>18</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA ESPECÍFICA DE INFECCIONES DURANTE EL ÚLTIMO PERIODO POSTERIOR AL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.**

A finales del periodo posterior al trasplante, ha mejorado la reconstitución inmune, sobre todo en pacientes que han recibido un trasplante de un donante familiar con HLA idéntico. Estos pacientes muestran reconstitución hematopoyética completa y pronta. Sin embargo en un 30% de los pacientes puede ocurrir EICH crónico con una deficiencia inmunológica celular y humoral, persistiendo durante un periodo prolongado de tiempo. Con daño a la mucosa, deficiencia funcional de los granulocitos, asplenia funcional, así como deficiencia cualitativa y cuantitativa en células T y B, que predisponen a un aumento significativo en la susceptibilidad a infecciones en estos pacientes. En particular las infecciones bacterianas de las vías respiratorias constituyen una de las principales causas de muerte. Las infecciones que amenazan la vida del paciente suelen estar causados por gérmenes encapsulados tales como *S. Pneumoniae* o *Haemophilus Influenza*. La sinusitis, otitis media y faringitis se presentan como eventos infecciosos en el último periodo del trasplante. Los pacientes que presentan signos de infección en esta etapa deben recibir tratamiento antimicrobiano inmediato. Un patógeno importante de neumonía intersticial en la última fase de trasplante tiene como etiología *P. Jirovecii*. Sin profilaxis específica alrededor del 30% de los pacientes con EICH crónico

desarrollaran neumonía por *Pneumocystis*, con un curso fatal en el 15% de los casos por lo que las medidas profilácticas debe proporcionarse durante al menos 6 meses.<sup>18</sup>

La infección tardía por Citomegalovirus ha cobrado importancia durante la última década. Es asociada a la incompleta reconstitución en la inmunidad específica, a la acción incompleta de la respuesta primaria por células T, y ocurre más comúnmente en pacientes con EICH severo. La monitorización prolongada y terapias repetidas con antivirales son necesarias en muchos pacientes. Además la toxicidad de la terapia antiviral y las resistencias a los fármacos son consideraciones importantes.<sup>18</sup>

## **INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS.**

La razón por la que el Citomegalovirus (CMV) genera un incremento potencial en la mortalidad es causa directa de los efectos del virus así como los efectos indirectos, los cuales incluyen infecciones bacterianas, infecciones fúngicas y la aparición de EICH.<sup>20</sup>

Terapia anticipada: Implica una vigilancia estrecha de la reactivación viral mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) para ADN de CMV con el objeto de iniciar el tratamiento antiviral frente a reactivación viral, antes de que se presenten síntomas. Se recomienda vigilancia semanal desde el periodo de implante hasta el día +100. Se prolonga la vigilancia hasta los 12 meses posteriores al trasplante en pacientes con EICH. Se recomienda iniciar con Ganciclovir 5mg/kg/12hrs intravenoso durante 14 días. Si se logran dos PCR CMV negativos se continúa con 10 dosis de mantenimiento con Ganciclovir 5mg/kg/24h intravenosos. Si durante el tratamiento aumenta el número de células positivas o de copias virales se pueden utilizar una segunda línea de tratamiento: Ganciclovir y Foscarnet. Durante el tratamiento de la reactivación viral es necesario considerar disminución de la inmunosupresión, evaluando riesgo/beneficio ante la presencia de EICH. El uso de gamaglobulina intravenosa inespecífica para CMV en la prevención de la infección o de la enfermedad, no está recomendada. En la enfermedad por CMV: el diagnóstico debe estar basado en la presencia de síntomas y signos sugerentes de enfermedad por Citomegalovirus y la detección de CMV en el tejido del órgano involucrado. Esta recomendado el tratamiento con Ganciclovir.<sup>9,16</sup>

## **INFECCIÓN POR ADENOVIRUS.**

Las infecciones causadas por adenovirus son asociadas a significativa morbilidad y mortalidad en los pacientes con trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>20</sup>

Las guías de la Sociedad Americana de trasplantes definen como infección asintomática por adenovirus a los pacientes con detección de adenovirus en heces, sangre, orina o en cultivo positivo en las vías respiratorias superiores, pruebas de antígeno o PCR, en la ausencia de signos y síntomas.<sup>20</sup>

En receptores de TCPH la infección por adenovirus se puede manifestar como infecciones de tracto respiratorio superior, gastroenteritis, cistitis hemorrágica, hepatitis grave, meningoencefalitis o neumonía. Los factores de riesgo para infecciones graves incluyen: edad pediátrica, trasplante alogénico, uso de radiación corporal total como parte del régimen condicionante y aislamiento de adenovirus en más de un sitio anatómico como heces, orina o secreciones respiratorias.<sup>16</sup>

## **PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS.**

- Paciente afebril:
  - Examen clínico diariamente + Toma de temperatura corporal por lo menos tres veces al día.
  - Proteína C reactiva dos veces a la semana.
  - Antígeno para Aspergillus dos veces a la semana.
- Primer episodio de fiebre:
  - Examen físico, hemocultivos, PCR, IL-6 y TAC tórax.
  - Fiebre persistente:
    - Examen físico, hemocultivos, exámenes de sangre, PCR, IL-6, TAC Tórax, considerar Ultrasonido abdominal y resonancia magnética.
    - Antígenos específicos.
- Fiebre + Infiltrados pulmonares:
  - Broncoscopia + cultivo de secreción bronquial, hemocultivo, test de tuberculosis, aislamientos para Pneumocystis, Citomegalovirus, virus respiratorios, Adenovirus, Aspergillus + otras infecciones fúngicas, PCR.
- Fiebre + signos de inflamación en el catéter venoso central:
  - Hemocultivos periféricos y centrales.
  - Seguimiento de los cultivos en caso de resultar positivos para Estafilococo Aureus y Cándida sp.
- Fiebre acompañada de lesiones en la piel.
  - Hemocultivos.
  - Biopsia (estudio histopatológico y microbiológico).
- Fiebre + síntomas neurológicos:
  - Líquido cefalorraquídeo (Aislamiento de virus del herpes simple, Aspergillus, Citomegalovirus, Varicela Zoster)
  - Resonancia Magnética craneal.
- Fiebre + síntomas abdominales.
  - Toxinas para Clostridium difficile, Rotavirus, Citomegalovirus, Adenovirus, Epstein-Barr.
  - Infiltrado perianal/abscesos.

- Estudios microbiológicos.
- Fiebre + anormalidades en las pruebas de función hepática:
  - Ultrasonido Hepático.
  - Hepatitis B, Varicela zoster, Citomegalovirus, Cándida. <sup>18</sup>

Otros: Ecocardiograma, cintigrama óseo, estudio imagenológico completo. No olvidar las infecciones asociadas a dispositivos tales como catéter, prótesis, etc.<sup>9</sup>

## **MEDIDAS PREVENTIVAS.<sup>21</sup>**

Prevención: Medidas generales y profilaxis específicas primarias y secundarias.

1. Medidas generales: Cumplir con medidas de aislamiento y de infraestructura adecuadas. La descontaminación intestinal con antibióticos no absorbibles es controvertido ya que se recomienda en los trasplantes alogénicos hasta que el paciente se recupere de la neutropenia. El empleo de inmunoglobulina endovenosa se utiliza para la inmunoprofilaxis pasiva contra virus y bacterias y además de tener un rol inmunomodulador en EICH aguda, dosis 400mg/kg, una vez a la semana durante los primeros tres meses y se mantiene a intervalos de 3 semanas en los casos de EICH crónica.<sup>9</sup>

2. Profilaxis específicas: Pneumocystis jirovecii: Sulfametoxazol-trimetoprim a dosis de 5mg/kg/día de trimetoprim, por tres días consecutivos a la semana a partir de la recuperación de neutrófilos y hasta por lo menos el primer año pos-trasplante.<sup>9</sup>

Virus del herpes simple: Aciclovir a dosis de 1500 mg/m<sup>2</sup>/día dividido en 3 dosis, desde el día -7 al día +30 o hasta que se suspende la inmunosupresión, previene efectivamente de reactivación a los pacientes con serología positiva previo al trasplante.<sup>9, 20</sup>

Citomegalovirus: Uso de Hemoderivados filtrados y depletados de linfocitos para prevenir la infección asociada a transfusiones. <sup>9</sup>

Antifúngica: Se realiza desde el periodo de acondicionamiento hasta el día +75 y/o mientras se mantenga la inmunosupresión por EICH.<sup>9</sup>

Infecciones bacterianas:

Disminuir el riesgo de infecciones nosocomiales:

- Lavado de manos
- Uso de gorro, cubrebocas y pijama estéril
- Control de calidad de aire del ambiente a través de la filtración. Esta medida es la principal para la prevención de Aspergilosis, sin embargo no se cuenta con reportes en la literatura donde se demuestre su efectividad para prevenir neumonía de etiología bacteriana.

-Control del agua. Se debe evitar que los pacientes se contaminen con *Legionella* sp y *Pseudomonas aureginosa*.<sup>17</sup>

Prevenir la traslocación bacteriana mediante antimicrobianos orales:

-Se utilizan para este fin, dietas bajas en microbios.

-Utilización de antimicrobianos tipo quinolonas. Esto se basa en que el aparato gastrointestinal es el principal reservorio de bacterias Gram-negativas, y por lo tanto la mayor vía de entrada de dichos organismos al cuerpo del paciente inmunocomprometido. El uso de quinolonas como descontaminación intestinal, ha mostrado en estudios comparativos, disminuir el riesgo de bacteriemias por gérmenes Gram negativos, así como los eventos de fiebre en pacientes con neutropenia prolongada.<sup>17</sup>

La tercera medida, es el adecuado manejo de líneas intravenosas, y que los catéteres son el origen de bacteriemias con significativa movilidad y potencial mortalidad.

-La recomendación es clara en cuanto al hallazgo de gérmenes como: *S. Aureus* Meticilo resistente, *Cándida* sp, *Bacillus* sp y *Corynebacterium* así como cualquier microorganismo intrahospitalario resistente como *P. Aureginosa* o *Acinetobacter* sp, debiendo retirarse el catéter en todos los casos.<sup>17</sup>

Infecciones micóticas.

-La principal medida preventiva de infecciones micóticas se realiza a través de la filtración del aire y ambientes con presión positiva, disminuyéndose el riesgo de infecciones pulmonares por *Aspergillus* sp.

Hay riesgos ya identificados que se involucran en los resultados tanto del injerto como en la presentación de las complicaciones infecciosas. Dentro de los primeros se encuentra como principal factor pronóstico el estadio de la enfermedad, la edad del paciente, el intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante y, para los alogénicos, la histocompatibilidad. En general el TCPH tiene mejores resultados en niños que en adultos sin embargo la edad no puede verse como un factor de riesgo único sino asociarse a las demás características del donador, el receptor y su enfermedad.<sup>17</sup>

Los factores de riesgo que incrementan las complicaciones infecciosas en el paciente trasplantado se pueden clasificar en aquellos relacionados con el donador (relación con el paciente, edad, sexo, compatibilidad ABO y seropositividad a CMV), paciente (edad, sexo, diagnóstico, estadio de la enfermedad antes del trasplante, seropositividad o no a CMV) y los respectivos al trasplante en sí (régimen de acondicionamiento, número de trasplante, si es autólogo o alogénico, duración de la neutropenia, presencia de enfermedad de injerto contra huésped e invasión del paciente con catéter venoso).<sup>17</sup>



## **PROFILAXIS ANTIMICROBIANA.**

La profilaxis antimicrobiana ha demostrado reducir la incidencia de infecciones virales, fúngicas y bacterianas y rutinariamente se proporciona en el manejo de los pacientes con TCPH. Las guías y consensos para la prevención de infecciones oportunistas en los pacientes con TCPH aprobado por los centros de control y prevención de infecciones de la Sociedad Americana de Trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas fueron publicadas en el 2001. Los resultados de un estudio de profilaxis antimicrobiana realizado en el 2003 demostraron heterogeneidad en la práctica clínica entre los centros de trasplantes con respecto a las guías y consensos.<sup>15</sup>

En los últimos 10 años, el TCPH ha experimentado cambios dramáticos en regímenes de acondicionamiento, la edad, la elegibilidad de los beneficiarios de células madre, la fuente del donante, supresión y reconstitución inmunológica, la epidemiología de las infecciones y la disponibilidad de nuevos agentes antimicrobianos.<sup>15</sup>

Las guías actualizadas proveen recomendaciones para la indicación de los antimicrobianos, dosis y duración de la terapia.<sup>15</sup>

La información basada en la evidencia de prácticas clínicas para la prevención de infecciones oportunistas publicadas en el 2009, incorpora cambios significativos en la profilaxis antimicrobiana. Específicamente estas guías incluyen una nueva indicación antibiótica profiláctica y un tratamiento antiviral a largo plazo, discusiones sobre la ampliación del tratamiento anti-fúngico y en general más bruscamente define dosis, horarios y tiempo de duración de los agentes antimicrobianos.<sup>15</sup>

## **TRATAMIENTO.**

No existen guías de manejo específicas para los pacientes sometidos a TCPH pediátrico. Se recomienda manejar como paciente de alto riesgo según las normas de Neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer. Inmediatamente se debe cultivar: Urocultivo y hemocultivos desde cada lumen de vías centrales y por punción periférica, u otro sitio si procede según la clínica, solicitar radiografía de tórax e iniciar tratamiento antibiótico precozmente, se sugiere iniciar tratamiento antimicrobiano con cobertura anti-Pseudomonas y glucopéptidos para gérmenes Gram positivos meticilo resistentes. La asociación con aminoglucósidos ha sido discutida pero es una estrategia válida según los patrones de resistencia de los bacilos Gram negativo en cada institución. Si el paciente evoluciona bien, sin fiebre, sin foco clínico y estudio microbiológico negativo deberá mantenerse el esquema antibiótico hasta lograr por lo menos 4 días afebril (no menos de 7 días). Si el paciente está en buenas condiciones generales, sin signos de infección clínica, pero con

cultivo positivo. Mantener o adecuar el tratamiento antibiótico de acuerdo al germen aislado, hasta la negativización de los cultivos (no menos de 14 días). Evolución desfavorable después de 72 horas de tratamiento (persistencia de la fiebre, inestabilidad hemodinámica, aparición de un nuevo foco sugerente de infección bacteriana invasora, medición seriada de PCR sin reducción significativa a las 72hrs, o en ascenso o persistencia de cultivos positivos a las 72hrs de tratamiento) si no se ha incorporado antes de debe agregar un tercer antibiótico (amikacina) o utilizar segunda línea con Tazobactam o Meropenem. Se sugiere además en este punto realizar estudio extendido de foco y evaluar el inicio de tratamiento antifúngico empírico.<sup>9</sup>



## JUSTIFICACIÓN.

Las infecciones constituyen una de las principales complicaciones asociadas al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, ocasionando elevados costos sociales y económicos. Para atajar estas graves complicaciones se realizan cada vez más ensayos clínicos y estudios para establecer medidas preventivas y terapéuticas que disminuyan la incidencia de infecciones en el paciente trasplantado.

El siguiente paso en la lucha contra las infecciones, se basa en el estudio epidemiológico y medidas de control; a partir de las tareas de vigilancia en hospitales se obtienen tasas de infecciones; las cuales resultan de gran interés para establecer una evaluación de la calidad asistencial. Epidemiológicamente las tasas de infección constituyen un excelente indicador de proceso, estructura y resultado de la actividad hospitalaria.

La información que se desprende de la vigilancia constituye un valioso elemento de conocimiento para el entorno médico. Proporcionando una visión de la situación que nos permita orientar y dirigir las actividades de control de infecciones.

Estos motivos nos han conducido a marcarnos los siguientes objetivos:

-Recabar datos acerca de las características de la infección en los pacientes con TCPH en nuestro hospital. Determinando la etapa del trasplante en la que se presenta, esquema de acondicionamiento proporcionado, tipo de infección que se presentó (viral, bacteriana, parasitarias, fúngicas y no determinadas), así como el foco de infección identificado. Para a partir de ellos estudiar la posibilidad de establecer nuevas prioridades en los procedimientos preventivos adecuados y en la futura vigilancia de los problemas detectados.

-Establecer las características epidemiológicas de la infección en los pacientes pediátricos con TCPH del Hospital General Gaudencio González Garza.

-Calcular la prevalencia de infecciones en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La evaluación y manejo adecuado de los pacientes requiere del conocimiento de múltiples factores que influyen en la etiología, manifestaciones y gravedad de los procesos infecciosos; y que se modifican continuamente con el avance de los procedimientos del trasplante.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Las infecciones son una de las principales complicaciones asociadas al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, siendo determinante del 50% de la morbilidad y el 10% de la mortalidad, es considerada como la principal causa de ingreso a la sala de terapia intensiva pediátrica, por inestabilidad hemodinámica.

La evaluación y manejo adecuado de los pacientes requiere del conocimiento de múltiples factores que influyen en la etiología, manifestaciones y gravedad de los procesos infecciosos; y que se modifican continuamente con el avance de los procedimientos del trasplante.

El conocimiento epidemiológico de los principales agentes etiológicos de infecciones en nuestro hospital y determinantes como son etapa del trasplante en el que se presentó, tipo de trasplante, esquema de acondicionamiento administrado, agente etiológico y foco de infección determinado, nos permitirán estudiar la posibilidad de establecer nuevas prioridades en los procedimientos preventivos adecuados y en la futura vigilancia de los problemas detectados.

¿Cuál es la prevalencia de infecciones que se presentan en pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital General Gaudencio González Garza, CMNR “La Raza”? ¿Cuál es la etapa del trasplante en la que se presentan los procesos infecciosos con mayor frecuencia?



## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Conocer la prevalencia de infecciones en los pacientes pediátricos con Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital General Gaudencio González Garza, CMN La Raza en los últimos 5 años.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

Serán determinados, el tipo y etapa de trasplante realizado, así como el foco de infección identificado en los pacientes pediátricos con Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital General Gaudencio González Garza. CNM La Raza en los últimos 5 años (Enero 2008-Diciembre 2013).





## **HIPOTESIS.**

Las infecciones que se presentan en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, del hospital general Gaudencio González Garza, son más frecuentes en la etapa I del trasplante.

## MATERIAL Y METODOS

A. UNIVERSO DE TRABAJO. En la unidad de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se cuenta con un registro de pacientes pediátricos receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas realizados en Hospital General de Zona Gaudencio González Garza, CMN la Raza, IMSS en el periodo enero 2008 a diciembre 2013. De los cuales se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos.

B. LUGAR EN DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO: Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza, IMSS.

C. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO: 1) Se incluyeron todos los expedientes de pacientes pediátricos a quien se realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza en el periodo enero 2008 a diciembre 2013. 2) Se realizó una base de datos con el registro de cada uno de los pacientes así como las infecciones que se presentaron durante su internamiento por la Dra. Rodríguez Sánchez Eleonor Hidaly. 3) Se realizó análisis estadístico y se elaboraron conclusiones pertinentes de la investigación. 4) Se imprimió y se presentó como tesis para obtener diploma de pediatría médica.

D. TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO. Estudio de cohorte, retrospectivo, descriptivo, por revisión de historial clínico codificado como infecciones en los pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el periodo enero 2008 a diciembre 2013, en el Hospital General Gaudencio González Garza. CMN La Raza. Se realizó el cálculo de la prevalencia de infecciones en base a los registros establecidos documentados en el expediente clínico del paciente.

TIPO DE INTERVENCIÓN Observacional.

TIPO DE ANÁLISIS Descriptivo y Analítico.

TEMPORALIDAD Retrospectivo.



## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Expedientes de pacientes menores de 16 años en quienes se realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, debido a abarcar únicamente a pacientes pediátricos.
2. Expedientes de pacientes a quien fue realizado acondicionamiento, injerto y manejo de complicaciones en el hospital General Gaudencio González Garza, CMN la Raza, IMSS en el periodo comprendido entre el 1ro enero 2008 al 31 diciembre 2013.
3. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos del paciente: edad, sexo, diagnostico, tipo de trasplante, fuente de trasplante, fase de trasplante, tipo de acondicionamiento, hospitalización en UTIP, eventos de infecciones bacterianas, micóticas y fiebre sin foco identificado.
4. Expedientes de pacientes con infecciones durante el periodo de acondicionamiento y del trasplante hasta el día +365 del trasplante.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

1. Expedientes de pacientes en quienes se realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas después de cumplir 16 años, debido a abarcar únicamente a pacientes pediátricos
2. Expedientes de pacientes no receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
3. Expedientes de pacientes en quienes no fue realizado acondicionamiento, injerto y manejo de complicaciones en el servicio de trasplante de células hematopoyéticas del IMSS en el periodo comprendido entre el 1ro enero 2008 al 31 diciembre 2013.
4. Expedientes de pacientes que no cuenten con los siguientes datos del paciente: edad, sexo, diagnostico, tipo de trasplante, fuente de trasplante, fase de trasplante, tipo de acondicionamiento.



## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión, de los cuales no se cuente con las notas de evolución en el expediente clínico.



## VARIABLES DE ESTUDIO.

### INDEPENDIENTE.

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	ESCALA	MEDICION
DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO	Se refiere a la enfermedad de base indicativa de trasplante	Nominal	Clasificación según el área médica competente	Oncológica (hematológica o tumores sólidos) Hematológica Inmunológica Reumatológica
FUENTE DEL TRASPLANTE	Se refiere al sitio de obtención de las células progenitoras hematopoyéticas	Nominal	Clasificación según la fuente de obtención de las células progenitoras hematopoyéticas	Médula ósea Cordón umbilical
TIPO DE TRASPLANTE	Se refiere al origen de las células progenitoras hematopoyéticas	Nominal	Clasificación de acuerdo con el origen de las células progenitoras hematopoyéticas	Autólogo Alogénico
FASE DE TRASPLANTE	Se refiere a la etapa en la que se encuentra el trasplante, en relación a los días de la infusión de las células progenitoras. Se tomara la fecha de infusión calificada como día 0 en la nota de trasplante del expediente clínico.	Ordinal	Clasificación por periodos según como sigue: Acondicionamiento: Desde la preparación con quimioterapia y/o radioterapia hasta el trasplante FASE 1: 0 – 30 días FASE II: 30-100 días FASE III: 100-365 días (European Blood and Marrow transplantation 2008)	Acondicionamiento Fase I Fase II Fase III

<p>ESQUEMA DE ACONDICIONAMIENTO</p>	<p>Protocolo de quimioterapia y/o radioterapia aplicado en la fase de acondicionamiento. Se considera mieloablatoivo cuando hay ablación hematopoyética y no mieloablatoivo cuando es inmunosupresor.</p>	<p>Cualitativa, nominal, dicotómica.</p>	<p>Mieloablatoivo: Se utiliza este acondicionamiento para procesos oncológicos (leucemias, linfomas, tumores sólidos) No mieloablatoivo: Se utiliza en las inmunodeficiencias primarias y en las enfermedades hematológicas y en las enfermedades hematológicas con falla medular.</p>	<p>Mieloablatoivo No mieloablatoivo</p>
<p>HOSPITALIZACIÓN EN UTIP</p>	<p>Receptores de trasplante que durante su estancia en la unidad de trasplante de células progenitoras presentan complicaciones que requieren trasladarse a la unidad de terapia intensiva pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza.</p>	<p>Nominal, dicotómica</p>	<p>No hay</p>	<p>Si No</p>

## VARIABLES DEPENDIENTES.

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	ESCALA	MEDICION
EVENTO DE INFECCIÓN REGISTRADA	Evento infeccioso registrado en el expediente clínico del paciente, que se presentó entre el día 0 a 365 días del TCPH	Nominal Dicotómica	No hay	SI NO
EVENTOS DE INFECCIÓN BACTERIANA	Manifestación clínica de la invasión de una bacteria patógena en un órgano o sistema del organismo. Dicha información se obtendrá revisando una a una las notas de evolución del expediente clínico, así como los reportes de cultivos de laboratorio.	Cuantitativa discreta	Aislamiento de bacterias en cultivos de sitio estéril (sangre, orina), secreciones nasofaríngeas y/o lavados traqueo-bronquiales en el contexto de fiebre u otros signos clínicos consistentes con una infección.	Número de eventos
EVENTOS DE INFECCIÓN MICÓTICA	Manifestación clínica de la invasión de un hongo en un órgano o sistema del organismo. Dicha información se obtendrá revisando una a una las notas de evolución del expediente clínico, así como los reportes de los cultivos de laboratorio.	Cuantitativa discreta	Aislamiento de hongos en cultivos de sitio estéril en el contexto de signos clínicos consistentes con infección, Hifas, pseudohifas o blastoconidieas observados en biopsias.	Número de eventos
EVENTOS DE INFECCIÓN VIRAL	Manifestación clínica de la invasión viral en un órgano o	Cuantitativa discreta	Aislamiento de virus en sangre central o periférica.	Número de eventos

	sistema del organismo. Dicha información se obtendrá revisando una a una las notas de evolución del expediente clínico, así como los reportes de carga viral en el laboratorio.		Determinándose la carga viral.	
EVENTOS DE INFECCION ASOCIADA A CATÉTER	Manifestación clínica de la invasión de un hongo o bacteria alojado en un catéter venoso central. Dicha información se obtendrá revisado una a una las notas de evolución del expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Cultivo positivo de la punta de catéter en una paciente con fiebre o signos clínicos consistentes con infección asociado con crecimiento en el catéter central y periférico. (European Blood Marrow transplantation 2008)	Número de eventos



## **RECURSOS.**

### **HUMANOS.**

Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza. IMSS. Dra. Inés Montero Ponce.

Tesista Dra. Eleonor Hidaly Rodríguez Sánchez. Residente de pediatría medica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Medico Nacional La Raza, IMSS

Médico Hematólogo Pediatra del servicio de trasplantes de células progenitoras de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, IMSS. Dra. María de los Ángeles Del Campo Martínez.

Médico Infectólogo Pediatra del Hospital de Infectología pediátrica, CMN La Raza. Dra. Norma Angélica Matías Juan.

### **MATERIALES.**

Los propios de la unidad.

### **FINANCIEROS.**

Los propios de la unidad.



## **FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO.**

En la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS se atendieron los niños de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, de los cuales se cuenta con expediente clínico y notas de evolución y registro de cultivos positivos en la unidad.

## **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Debido a que la prevalencia de la realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas por las patologías antes descritas es baja y la estancia intrahospitalaria prolongada, se analizaron todos los pacientes que recibieron TCPH que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos y que fueron atendidos en el Hospital General Gaudencio González Garza, CMN La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, de forma consecutiva no probabilística, con la finalidad de alcanzar un tamaño suficiente.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics Versión 29.0, se realizó estadística descriptiva para: Variables Cuantitativas.

La estadística descriptiva se llevó a cabo con medidas de tendencia central y dispersión. El resumen de los datos se presenta en gráficas y tablas.

## **DIFUSIÓN DE RESULTADOS.**

El proyecto se presentó como tesis de posgrado para obtener el diploma de especialista en pediatría médica.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se llevó a cabo el estudio de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki, la ley general de salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. Con riesgo menor al mínimo y no se requirió carta de consentimiento informado.

## RESULTADOS DESCRIPTIVOS.

Se revisaron los expedientes clínicos del servicio de la Unidad de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, para obtener los datos correspondientes a los procesos infecciosos que se presentaron, así como para el análisis de su prevalencia, etapa del trasplante y foco infeccioso identificado.

Durante el periodo enero 2008 a diciembre 2013 se realizaron 52 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital General Gaudencio González Garza de los cuales se obtuvo acceso a 36 expedientes. Por año de realización del trasplante (Tabla A), la mayoría se realizó en el 2008 (n=12, 33.3%) y el menor número en el 2013 (n=5, 13.9%).

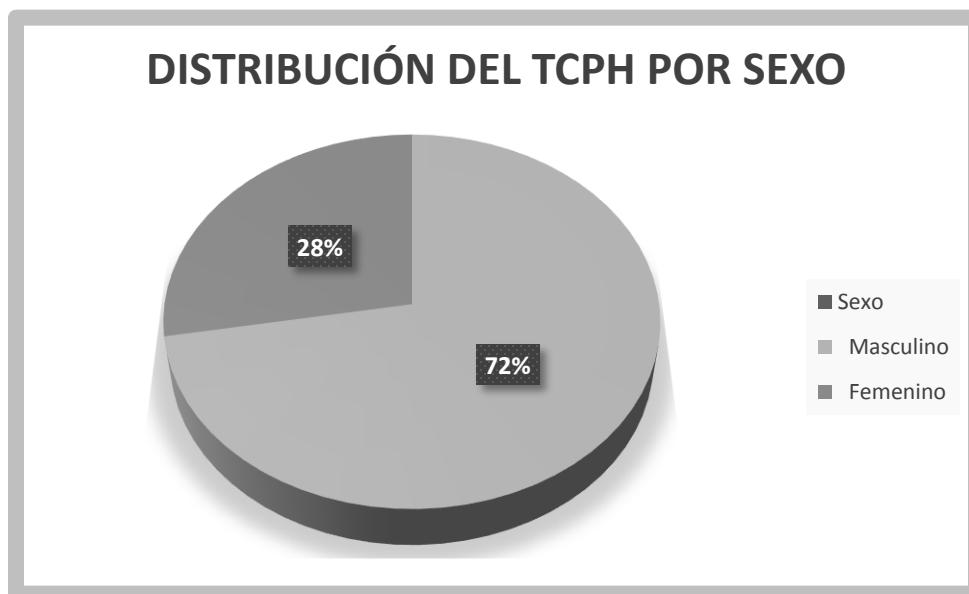
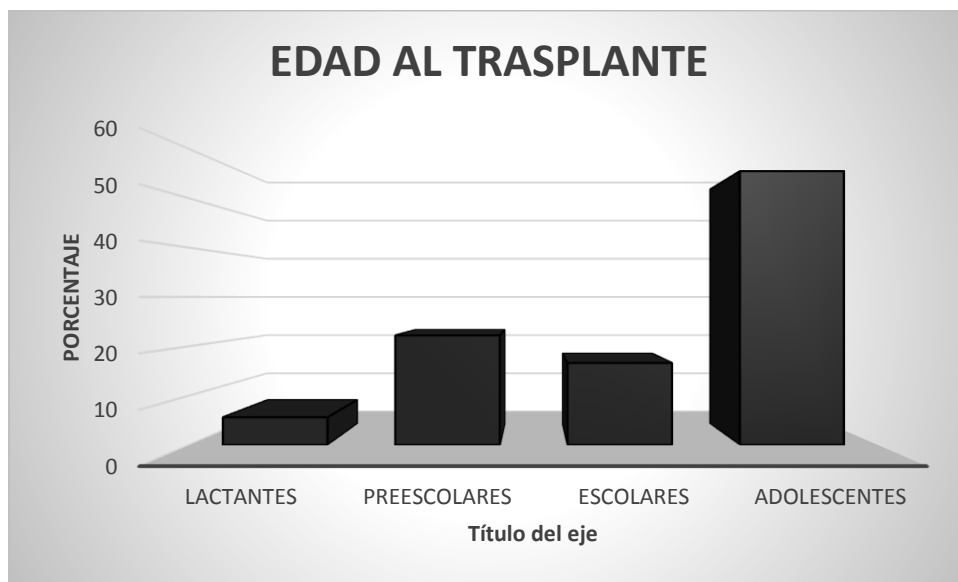
Las características generales de los 36 pacientes se presentan en la Tabla A; fueron 10 (27.7%) del sexo femenino y 26 (72.2%) del sexo masculino. La edad al momento del trasplante varió de 2 hasta 17 años, con un promedio de 10; mientras que por grupo de edad, el más numeroso lo constituyeron adolescentes (n=20, 55%). El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el trasplante fue menor a 3 años, pero en el mayor porcentaje fue de un año o menos (n=27, 75%).

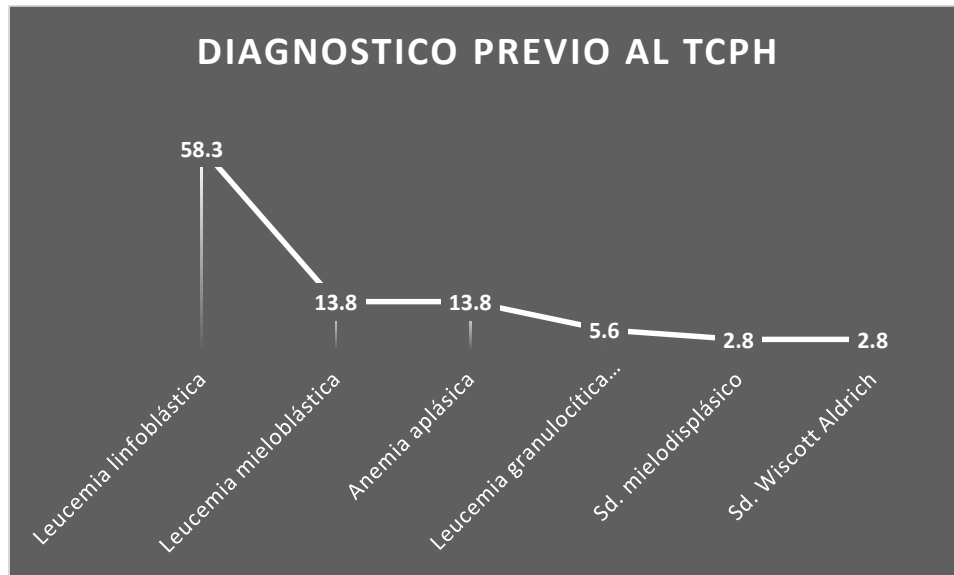
**Tabla A.** Características generales de los 36 pacientes pediátricos con trasplante de médula ósea incluidos.

Característica	N	%
<b>Edad al trasplante</b>		
Lactantes	2	5.6
Preescolares	8	22.2
Escolares	6	16.6
Adolescentes	20	55.5
<b>Sexo</b>		
Masculino	26	72.2
Femenino	10	27.7
<b>Diagnóstico</b>		
Leucemia linfoblástica	21	58.3
Leucemia mieloblástica	5	13.8
Anemia aplásica	5	13.8
Leucemia granulocítica	2	5.6
Histiocitosis maligna	1	2.8
Sd. mielodisplásico	1	2.8
Sd. Wiscott Aldrich	1	2.8
<b>Tiempo en años entre diagnóstico y trasplante</b>		
<1	17	47.2
1	10	27.7
2	8	22.2
3	1	2.8



Año trasplante		
2008	12	33.3
2009	7	19.4
2011	6	16.6
2012	6	16.6
2013	5	13.9





En cuanto al diagnóstico de la enfermedad de base establecido en los pacientes, la mayoría correspondió a etiología hematooncológica con 29 casos, siendo la frecuencia más alta los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (n=21, 58.3%). Además hubo 6 pacientes con problemas de etiología hematológica, de los cuales 5 correspondieron a anemia aplásica. Mientras que el único caso de etiología inmunológica correspondió a un niño de 4 años de edad con síndrome de Wiscott Aldrich.

En la Tabla B se presentan las características del trasplante; del total, 30 fueron alogénicos (83.3%) y 6 casos autólogos (16.6%). En 29 pacientes (80.5%), la fuente del trasplante fue sangre periférica y el resto correspondió a sangre de cordón umbilical.

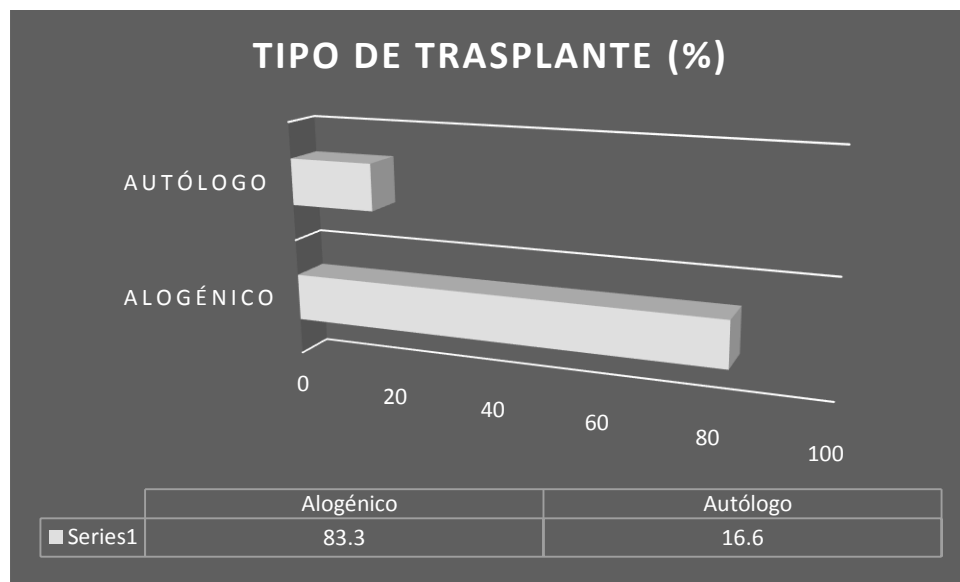
En la mayor parte (n=31, 83.3%) de los pacientes se utilizó esquema mieloablatoivo de quimioterapia, como acondicionamiento previo al trasplante, y en todos los casos se proporcionó profilaxis antimicrobiana, antiviral y antifúngica. El tiempo para obtener trasplante, tuvo una variación de 14 a 28 días, con un promedio de 19 días.

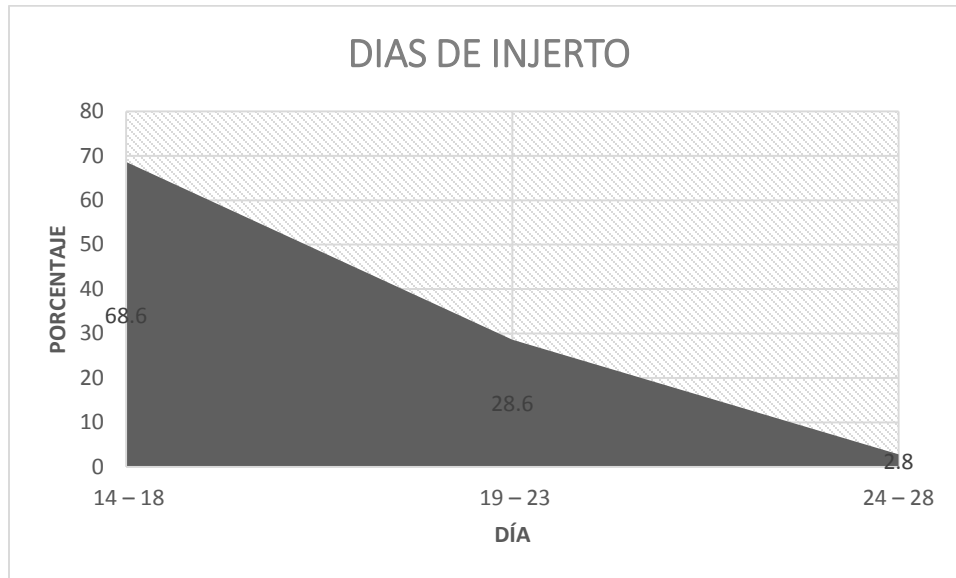
De los 36 expedientes analizados, hubo registro de alguna infección en 31 pacientes correspondiendo al 86.1%.

**Tabla B.** Características del trasplante de médula ósea en 36 pacientes pediátricos.

Característica	N	%
<b>Tipo trasplante</b>		
Alogénico	30	83.3
Autólogo	6	16.6
<b>Fuente trasplante</b>		
Sangre periférica	29	80.5
Cordón umbilical	7	19.4
<b>Esquema acondicionamiento</b>		
Mieloablatoivo	31	86.1
No mieloablatoivo	5	13.9
<b>Profilaxis antimicrobiana</b>	36	100
<b>Profilaxis antiviral</b>	36	100
<b>Profilaxis antimicótica</b>	36	100
<b>Días para alcanzar injerto*</b>		
14 – 18	24	68.6
19 – 23	10	28.6
24 – 28	1	2.8
<b>Desarrollo alguna infección en primeros 90 días trasplante</b>	31	86.1

\*Se tiene disponible la información de 35 pacientes





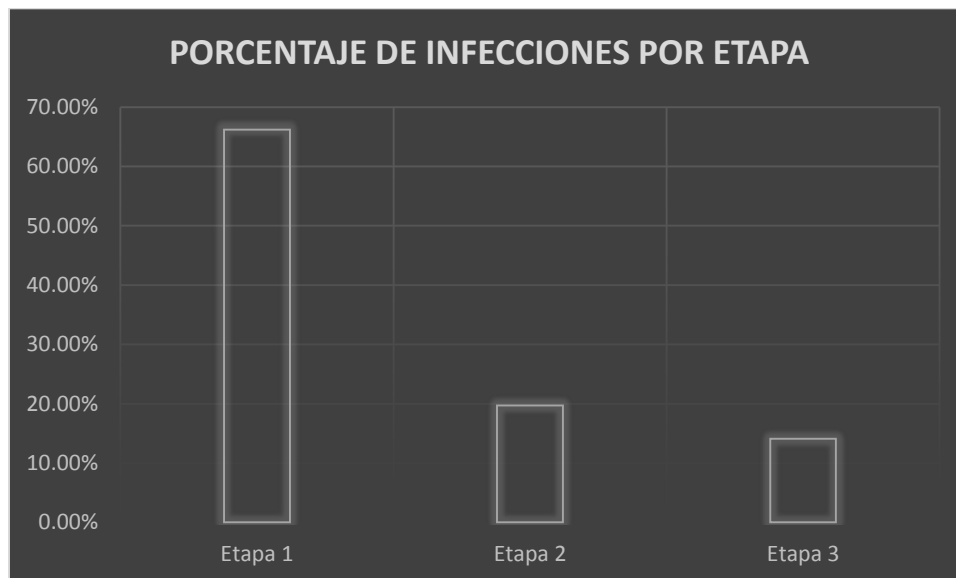
En la Tabla C se describen los datos de los procesos infecciosos detectados en los 31 pacientes. Como se observa, el número de infecciones por paciente fue desde 1 episodio hasta 6, siendo la mediana de 2 por paciente. Como era esperado, la mayor parte de las infecciones se presentaron en la etapa 1 del trasplante (n= 47, 66.2%), seguido de la 2 (19.7%) y la menor frecuencia en la etapa 3 (14.1%).

**Tabla C.** Datos de las 71 infecciones que ocurrieron en 31 pacientes, dentro de los primeros 90 del trasplante de médula ósea.

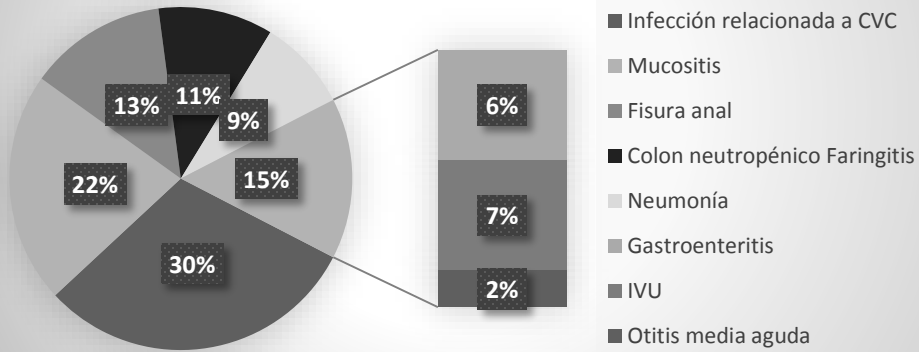
Característica	N	%
<b>Número de infecciones por paciente</b>		
1	10	32.2*
2	9	29.0
3	7	22.5
4	4	12.9
6	1	3.2
<b>No. infecciones por etapa</b>		
Etapa 1	47	66.2
Etapa 2	14	19.7
Etapa 3	10	14.1
<b>Fiebre y neutropenia</b>	27	87.1*
<b>Foco infeccioso etapa 1</b>		
Infección relacionada a CVC	14	19.7
Mucositis	10	14.1
Fisura anal	6	8.4
Colon neutropénico	5	7.0
Faringitis	4	5.6
Neumonía	3	4.2
Gastroenteritis	3	4.2
IVU	1	1.4

Otitis media aguda	1	1.4
<b>Foco infeccioso etapa 2</b>		
Faringitis	4	5.6
Infección relacionada a CVC	3	4.2
IVU	3	4.2
Absceso cerebral	1	1.4
Neumonía	1	1.4
Gastroenteritis	1	1.4
Otitis media aguda	1	1.4
<b>Foco infeccioso etapa 3</b>		
Faringitis	3	4.2
IVU	3	4.2
Gastroenteritis	2	2.8
Absceso dental	1	1.4
Mononucleosis infecciosa	1	1.4

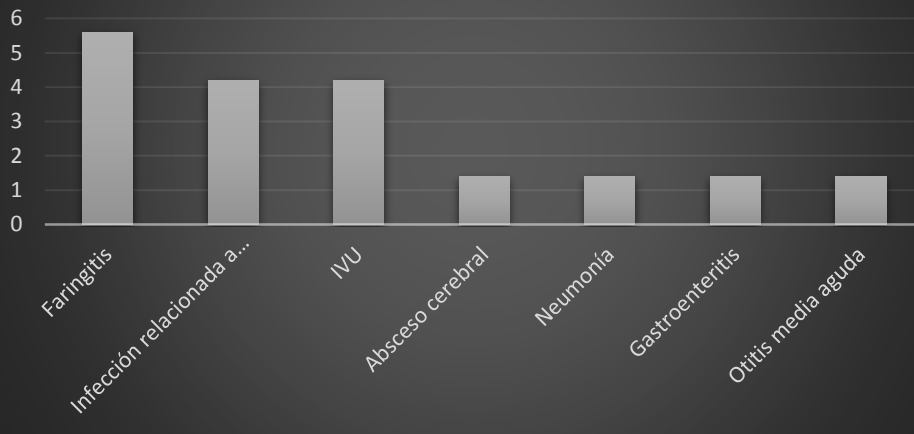
\*Porcentaje relacionado con el número de pacientes (n=31)

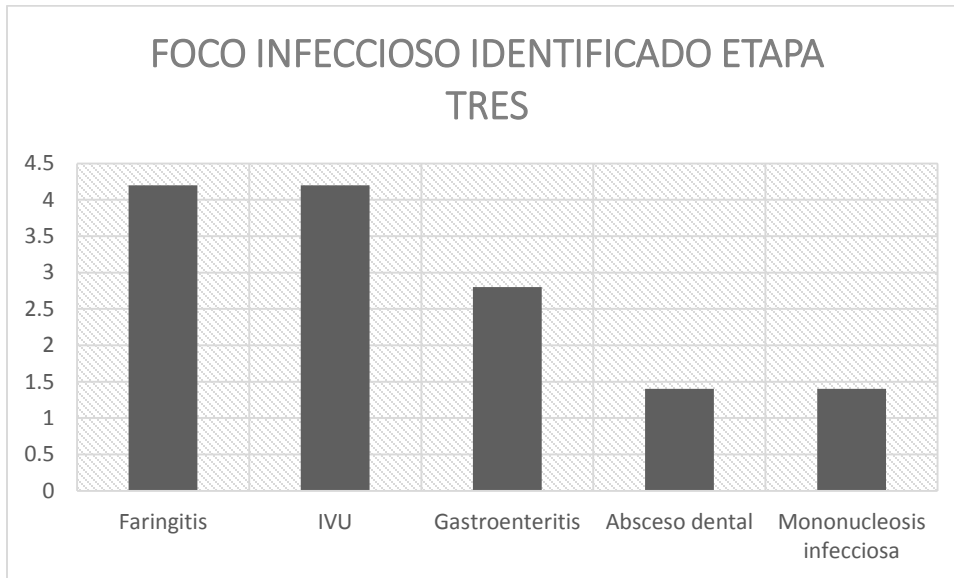


## FOCO INFECCIOSO IDENTIFICADO ETAPA UNO



## FOCO INFECCIOSO IDENTIFICADO ETAPA DOS





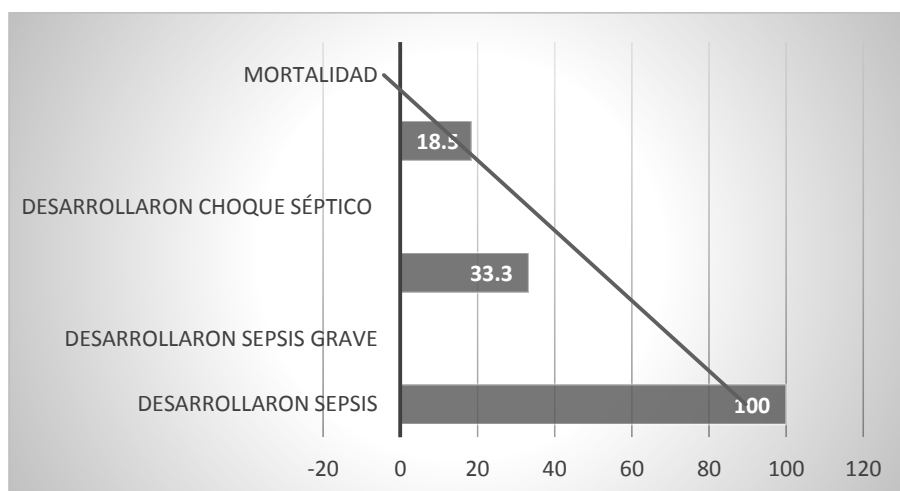
En cuanto a las características de la infección, en 27 pacientes (87.1%) desarrollaron fiebre y neutropenia lo cual ocurrió solo en la etapa 1. Mientras que cuando se detectó algún foco infeccioso, como también se muestra en la Tabla 3, su frecuencia y tipo depende de la etapa del trasplante en que se presentó. Así, durante la infección asociada a catéter venoso central y la mucositis fueron los dos focos más documentados. Para la etapa 2 fue la faringitis y 4 casos de la infección asociada a catéter venoso central; mientras solo fueron en la etapa 3, de los 8 episodios las predominantes correspondieron a faringitis e infección de vías urinarias, con 3 casos cada una. Todos los episodios de infecciones con foco infeccioso localizado se resolvieron sin problemas.

Un punto de interés es el tratamiento y evolución de los 27 pacientes que tuvieron fiebre y neutropenia, lo cual se incluye en la Tabla D. En todos los casos se brindó tratamiento empírico con ceftazidima/amikacina, pero hubo necesidad de escalar en tratamiento en 18 (66.7%), utilizado desde 1 y hasta 4 antimicrobianos.

**Tabla D.** Evolución y tratamiento de los 27 pacientes que tuvieron fiebre y neutropenia dentro de los primeros 90 del trasplante de médula ósea.

Característica	N	%
<b>Desarrollaron sepsis</b>	27	100
<b>Desarrollaron sepsis grave</b>	9	33.3
<b>Desarrollaron choque séptico</b>	5	18.5
<b>Mortalidad</b>	0	-
<b>Tratamiento empírico: ceftazidima/amikacina</b>	27	100
<b>Escalamiento tratamiento empírico</b>	18	66.7
<b>Número de antibióticos que se agregaron</b>		
1	7	38.9*
2	7	38.9
3	3	16.7
4	1	5.5
<b>Tipo antibióticos que se agregaron</b>		
Vancomicina	9	50.0*
Linezolid	5	27.7
Meropenem	4	22.2
Metronidazol	4	22.2
Imipenem	4	22.2
Caspofungina	3	16.7
Anfotericina B	2	11.1
Fluconozol	2	11.1
Voriconazol	1	5.5

\* Porcentaje sobre 18 pacientes





Por tipo de antimicrobiano, en la mitad de los casos se agregó vancomicina, y en un menor porcentaje linezolid (27.7%), meropenem, metronidazol o imipenem (22%). El uso de antifúngicos ocurrió en 8 casos, de los cuales caspofungina se utilizó en 3, Anfotericina y fluconazol en 2, y 1 voriconazol.

En cuanto a la evolución de los pacientes, 9 desarrollaron sepsis grave y 5 choque séptico; por fortuna, no hubo defunciones.



## DISCUSION

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una modalidad muy eficaz en el tratamiento de un creciente número de enfermedades de elevada mortalidad. El pronóstico en pacientes sometidos a TCPH ha mejorado gradualmente en los últimos veinticinco años debido a la suma de varios factores que incluyen: la mejor selección de pacientes, la introducción de regímenes de intensidad reducida, el mejor control de calidad en bancos de sangre, la introducción de factores de crecimiento hematopoyéticos, el uso de nuevos agentes: antimicrobianos, antimicóticos y antivirales, así como al desarrollo de estrategias para optimizar su uso y los avances en las medidas de control de infecciones.

Desafortunadamente, a pesar de ello, las citopenias que se presentan posterior a la administración de la quimioterapia son comunes y la reconstitución inmunológica continúa siendo lenta, lo cual coloca a los pacientes en un alto riesgo para desarrollar infecciones tempranas en el curso del trasplante.

Fue calculada la prevalencia de periodo de infecciones documentándose registro de alguna infección en el 86.1% de los casos estudiados. De estos fue calculada también la prevalencia puntual para la cual se determinó que como era esperado, la mayor parte de las infecciones se presentaron en la etapa 1 del trasplante (n= 47, 66.2%), seguido de la 2 (19.7%) y la menor frecuencia en la etapa 3 (14.1%). De los cuales la mayor parte corresponde a pacientes con patología hematooncológica, predominando en los pacientes con esquemas mieloablativos, sin embargo no excluyéndose en aquellos que recibieron esquemas no mieloablativos. Dichos resultados es posible correlacionarlos con la literatura internacional.

En lo que respecta al foco infeccioso se evidencia la infección de catéter venoso central como el más frecuente en la etapa uno y la faringitis e infección urinaria en las siguientes etapas. El tipo de trasplante con mayor prevalencia de infecciones fue el alogénico.

Durante la etapa uno, en la que se presenta depresión del sistema inmunológico con neutropenia, cinco de los pacientes presentaron choque séptico, de los cuales todos corresponden a patología hematooncológica; presentándose con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron trasplante de sangre periférica. Únicamente uno de ellos con esquema no mieloablativo, el resto con esquema mieloablativo. En relación a la fecha del injerto la mayor parte de los casos lo presentaron entre el día 18 y 20.

Se analizaron los expedientes para determinar la mortalidad secundaria a procesos infecciosos en nuestra unidad durante las diferentes etapas del trasplante, encontrándose que todos respondieron a los esquemas antimicrobianos administrados, incluso los pacientes con choque séptico, sin encontrar ningún caso de muerte relacionada con infección durante ese periodo.

## **CONCLUSIONES.**

La prevalencia de infecciones en los pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza” en la revisión de 5 años (enero 2008 a diciembre 2013) se documentaron en el 86.1% de los casos estudiados. El tipo de trasplante con mayor prevalencia de infecciones fue el alogénico.

Como era esperado en correlación con la literatura internacional se determinó que la mayor parte de las infecciones se presentaron en la etapa uno del trasplante. De los cuales el foco identificado en el mayor número de pacientes fue la infección de catéter venoso central.



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Morales, F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Pediatría. *Gaceta Mexicana de Oncología*. Septiembre 2013; 12(3): pp 174-181.
2. Martin P, Counts G, Appelbaum F, Lee S, Sanders J, Deeg J, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. February 2010; 28(6): pp 1011-1016.
3. Córdova J, Hernández M, Ortiz M, Martínez L, Lezeana M, López H, Alpuche C. Perfil Epidemiológico del Cáncer en Niños y Adolescentes en México. SINAVE. Junio 2011; pp 15-155
4. Childhood and Adolescent Cancers. American Cancer Society, Inc. 2014; 21 (2): pp 25-40.
5. Gutierrez A. Estudio descriptivo de la evolución de los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que ameritan cuidados intensivos (tesis). Universidad Nacional Autónoma de México. 2010: pp 1-40.
6. Pérez M, Olaya A, Del campo A, Gaytan F, Mujica F, Juárez F, et al. Reconstitución inmunológica en niños receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. Agosto 2011; 21 (2): pp 72-79.
7. Neme Y. Estudio comparativo del uso profiláctico de antimicrobianos en neutropenia grave y su impacto en la incidencia de infecciones en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas y pacientes con trastornos hematológicos malignos (tesis). Universidad Nacional Autónoma de México; Enero 2005: pp 1-38.
8. León E. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos. *Revista de Investigación Clínica*. Abril 2005; 57(2): pp 129-131.
9. Palma J, Sotomayor C, Carrion F, Catalan A, Morales J, Paris C, et al. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría. *Guías clínicas de la Sociedad Chilena de Trasplante*. Chile: 2008; pp 600-621.

10. Herbers A, Haan A, VanderVelden W, Donnelly J, Blijlevens N. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2014 April; 16(2): pp 279-80.
11. Fascinetto Y. Evaluación riesgo-beneficio de la terapia farmacológica en pacientes que son sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (tesis doctoral). Universidad Autónoma de México. Facultad de estudios superiores Cuautitlán. 2005: pp1-242.
12. Huang A, Marini B, Frame D, Aronoff D, Nagel J. Risk Factors for Recurrent *Clostridium Difficile* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2014 July; 15(5): pp 1-7.
13. Solis Y, Alvarez M, Fuentes D, Aviles C, Becker A, Salgado C, et al. Agentes causantes de bacteremia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Revista Chilena Infectología*. Abril 2012; 29(2): pp 156-162.
14. Rolston K, Bodey G. *Holland Frei Cancer Medicine*. 6th ed. Hf. C. Medicine, Ed. Hamilton: BC Decker; 2003.
15. Trifilio S, Mehta J. Antimicrobial prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation recipients: 10 years after. *Transplant Infections Disease*. May 2014; 16(2): pp 548-555.
16. Villasis K, Mosqueda J. Infecciones en trasplante de médula ósea. *Revista de Investigación clínica*. 2005; 57(2): pp 381-386
17. Ortiz J. Infecciones bacterianas y micóticas en receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Instituto Nacional de Pediatría. Enero 2012: pp 1-31.
18. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplantation*. 2009 October ;1(44): pp 453-456.
19. Snyderman D. The Complexity of Latent Cytomegalovirus Infection in Stem Cell Donors. May 2014; *Clinical Infectious Disease*; 59 (4): pp 473-481.
20. Sandkovsky U, Vargas L, Florescu D. Adenovirus: Current Epidemiology and Emerging Approaches to prevention and Treatment. *Transplant and oncology*. Aug 2014; 16(3): pp 416-430.

## ANEXOS

**Tabla 1. <sup>5</sup>**

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS	ENFERMEDADES NO ONCOLÓGICAS
Leucemia Linfoblástica Aguda	Anemia de Fanconi
Leucemia Mieloblástica Aguda	Aplasia medular severa
Síndromes mielodisplásicos	Anemia de Blackfan-Diamond
Enfermedad de Hodking	Talasemia menor
Linfoma no Hodking	Anemia de células falciformes
Neuroblastoma	Errores congénitos del metabolismo
Rabdomiosarcoma	Inmunodeficiencias
Sarcoma de Ewing	
Tumor de Wilms	
Tumores cerebrales	

**Tabla 2. <sup>11</sup>**

### Ejemplo del protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas utilizado en Centro Médico ABC

1. Dieta
2. Cuidados generales
3. Cuidados especiales
4. Esquema de soluciones
5. Fármacos utilizados para la prevención de la toxicidad -Antiácido -Hipouricemiente -Antiemético -Ansiolítico -Glutamina
6. Fármacos para prevenir infecciones -Bactericida -Antimicótico -Profilaxis del herpes
7. Prevención de enfermedad hepática veno-oclusiva - Heparina
8. Prevención de toxicidad neurológica
9. Indicaciones de quimioterapia
10. Estudios de laboratorio y gabinete
11. Profilaxis de enfermedad de injerto contra hospedero

**Tabla 3.** <sup>11</sup>**Agentes quimioterapéuticos utilizados generalmente en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas.**

QUIMIOTERAPIA	DOSIS ESTÁNDAR	DOSIS MÁXIMA COMO ÚNICO AGENTE	DOSIS MÁXIMA COMO AGENTE COMBINADO	TOXICIDAD LIMITANTE DE LA DOSIS
Busulfán	4mg/kd	16mg/kg	16mgkg	Gastrointestinal, hepática.
Carboplatino	400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1800 mg/m <sup>2</sup>	Hepática, renal.
Carmustina	200 mg/m <sup>2</sup>	1200 mg/m <sup>2</sup>	600 mg/m <sup>2</sup>	Hepática, pulmonar.
Cisplatino	75 a 100 mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup>	165 mg/m <sup>2</sup>	Renal, neuropatía.
Ciclofosfamida	50 mg/kg o 600 a 1875 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/kg o bien 7.5 g/m <sup>2</sup>	200 mg/kg o 7.5 g/m <sup>2</sup>	Cardiaca, cistitis hemorrágica.
Etopósido	360 mg/m <sup>2</sup>	2400 mg/m <sup>2</sup>	2400 mg/m <sup>2</sup>	Gastrointestinal.
Ifosfamida	5 g/m <sup>2</sup>	18 g/m <sup>2</sup>	16 g/m <sup>2</sup>	Neurológica central, renal.
Melfalán	40 mg/m <sup>2</sup>	2200 mg/m <sup>2</sup>	140 a 180 mg/m <sup>2</sup>	Gastrointestinal.
Mitoxantrona	12mg/m <sup>2</sup> /día x3	90 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	Gastrointestinal, cardiaca.
Tiotepa	30 a 50 mg/m <sup>2</sup>	1500 mg/m <sup>2</sup>	900 mg/m <sup>2</sup>	Neurológica central, gastrointestinal.

**Tabla 4.** <sup>11</sup>**Regímenes de acondicionamiento empleados generalmente en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas.**

RÉGIMEN	DESCRIPCIÓN	POSOLOGÍA Y DURACIÓN
BuCi	Busulfán Ciclofosfamida	1mg/kg por vía oral cada 6 horas por 16 dosis. 50-60 mg/kg por vía intravenosa cada 24horas por 2 dosis.
RCTF/CI	Radiación corporal total fraccionada Ciclofosfamida	1200 a 1500 cGy repartidos en dos dosis durante 3 a 5 días. 50-60 mg/kg por vía IV cada 24hrs por 2 a 4 dosis.
Bu/Mel	Busulfán Melfalán	1mg/kg por vía oral cada 6 horas por 16 dosis. 45 mg/m <sup>2</sup> por vía intravenosa cada 24horas por 3, o 140 mg/m <sup>2</sup> una sola vez.
RCTF/MEL	Radiación corporal total fraccionada Melfalán	1200 a 1500 cGy repartidos en dos dosis durante 3 a 5 días. 45 mg/m <sup>2</sup> por vía IV cada 24hrs por 3 o 140 mg/m <sup>2</sup> una vez.
Ci/GL	Ciclofosfamida Inmunoglobulina linfocítica	50mg/kg vía IV cada 24horas por 4 dosis. 30-40mg/kg por vía IV cada 24horas por 3 a 4 dosis.

Tabla 5.<sup>11</sup>

Infecciones seguidas al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

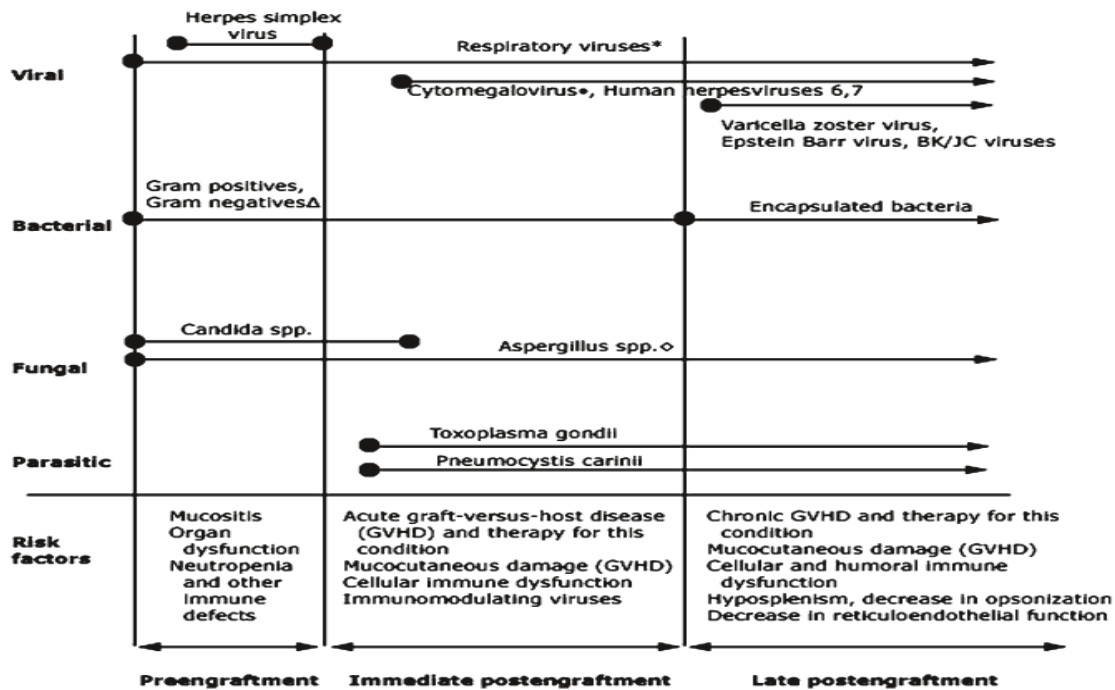


Tabla 6.<sup>9</sup>

Reacciones adversas de agentes quimioterápicos.

DROGA	MECANISMO DE ACCIÓN	EFEECTO ADVERSO
Ciclofosfamida	Alquilante. Interfiere en síntesis de ADN.	Cistitis hemorrágica, mucositis, cardiotoxicidad, convulsiones, daño pulmonar, daño endotelial.
Busulfán	Alquilante Interfiere en síntesis de ADN.	Convulsiones, vómito, mucositis, cardiotoxicidad, daño pulmonar.
Melfalan	Alquilante Interfiere en síntesis de ADN.	Mucositis, insuficiencia renal aguda, cardiotoxicidad, convulsiones, daño pulmonar, daño endotelial.
Thiotepa	Alquilante Interfiere en síntesis DNA.	Mucositis, insuficiencia renal aguda, cardiotoxicidad, convulsiones, daño pulmonar, daño endotelial



Carboplatino	Intercalador de compuesto de platino Interfiere en la síntesis de ADN.	Nefrotoxicidad, alteraciones electrolíticas, ototoxicidad, neuropatía periférica, hipotensión, anafilaxia
Etopósido	Inhibidor de la topoisomerasa II.	Hipotensión, anafilaxia, hepatotoxicidad, broncoespasmo.
Citarabina	Inhíbe la ADN polimerasa	Cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, fiebre, anafilaxia, retinitis química, daño pulmonar.
Fludabarina	Inhíbe ADN polimerasa. ADN ligasa. ADN Primasa. ARN reductasa.	Neurotoxicidad, convulsiones, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, edema, cardiotoxicidad.
Rituximab	Anticuerpo monoclonal anti CD20. Citotoxicidad sobre precursor de Linfocito B.	Anafilaxia, hipotensión, fiebre, broncoespasmo, hiperglicemia, insuficiencia renal aguda.
Timoglobulina de Fresenius	Anticuerpos policlonales anti Linfocito T. Citotoxicidad sobre Linfocito T.	Anafilaxia, hipotensión, fiebre, broncoespasmo, hipercalemia, dolor abdominal.
Timoglobulina de Sangstat	Anticuerpos policlonales anti linfocito T. Citotoxicidad sobre linfocito T.	Anafilaxia, hipotensión, hipertensión, fiebre, broncoespasmo, hipercalemia, dolor abdominal, aumento de transaminasas.
Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal anti CD52. Citotoxicidad sobre linfocito T y B uso experimental.	Hipersensibilidad, anafilaxia, hipotensión, toxicidad hematológica, infecciones, sepsis, broncoespasmo.



## **DECLARACIÓN DE HELSINKI.**

### **Principios básicos para toda investigación médica.**

1. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
2. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
3. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medioambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
4. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
5. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
6. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
7. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de cuidados a comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de

voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

8. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

9. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de subjetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

10. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

11. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

12. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

13. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

14. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

15. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promoverla salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

16. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

17. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

18. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantenerla exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no sigan a los principios descritos en esta declaración no deben ser aceptados para su publicación.



## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

<b>Nombre del paciente:</b> <b>Edad:</b>	
<b>Patología de base:</b>  <b>Tipo de trasplante:</b> Acondicionamiento Fase I Fase II Fase III  <b>Profilaxis</b> Si No Antimicrobiana Antimicótica Antiviral  <b>Eventos de infección registrados</b> Sí No  <b>Foco infeccioso identificado</b>  <b>Eventos de infección bacteriana</b> Número de eventos Aislamiento Sensibilidad Resistencia Tratamientos  <b>Eventos de infección viral</b> Número de eventos Aislamiento Carga Viral  <b>Eventos de infección micotica</b> Número de eventos Aislamiento Sensibilidad Resistencia Tratamientos	<b>Esquema de acondicionamiento:</b>  <b>Intensidad de acondicionamiento:</b> Mieloablatoivo No mieloablatoivo  <b>Hospitalización en UTIP:</b> Si No  <b>Vivo a la fecha</b> Si No Causa de muerte

