



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

***INFECCIONES BACTERIANAS Y MICÓTICAS EN RECEPTORES DE  
TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYÉTICAS:***

***EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA***

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA JESSICA ORTIZ MORENO**

TUTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO OTERO MENDOZA

COTUTORES

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY



MEXICO D.F. MARZO 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **TÍTULO**

*INFECCIONES BACTERIANAS Y MICOTICAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA*

## **AUTORES**

Autor Responsable:

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

Infectólogo Pediatra

Médico Adscrito al servicio de Infectología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Tesista:

Dra. Jéssica Ortiz Moreno

Autor Asociado:

Dr. Alberto Olaya Vargas

Oncólogo Pediatra

Médico Adscrito al servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Asesor metodológico:

M en C. Alejandro Gabriel González Garay

Neonatólogo.

Médico adscrito al departamento de Investigación Médica.

## **SEDE**

Área de Trasplante de Células Hematopoyéticas del servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. México. Distrito Federal

# **INFECCIONES BACTERIANAS Y MICÓTICAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

Otero F<sup>1</sup>, Olaya A<sup>2</sup>, González A<sup>3</sup>, Ortiz J<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Médico adscrito infectología, <sup>2</sup>Médico adscrito oncología, <sup>3</sup>Médico adscrito investigación médica, <sup>4</sup>Residente tercer año de pediatría.

Instituto Nacional de Pediatría, Distrito Federal. México

## **ANTECEDENTES**

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento en el cual células madre hematopoyéticas de cualquier tipo de donador y de cualquier origen, son injertadas en un receptor con la intención de repoblar o reemplazar el sistema hematopoyético total o parcialmente. Las células pueden derivarse de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón.<sup>1</sup> El trasplante de médula ósea en las enfermedades malignas y no malignas, ha evolucionado desde los estudios realizados en la década de los setentas, consistía en un tratamiento para eliminar la médula ósea con quimiorradioterapia seguido de la infusión de la propia médula ósea almacenada del paciente (trasplante autólogo) o de la médula procedente de un donante (trasplante alogénico). Debido a que sólo el 25% de los pacientes tienen hermanos donantes con el antígeno leucocitario humano (HLA) compatible, se han obtenido células madre hematopoyéticas de otras fuentes, como médulas de familiares no compatibles, médulas de donantes no emparentados, sangre de cordón umbilical y células madre de sangre periférica (autóloga y alogénica, de familiar y no familiar). El uso de múltiples células hematopoyéticas ha dado lugar al término trasplante de células madre hematopoyéticas o trasplante de células madre.<sup>2,3</sup>

El proceso de TCPH también abarca la genoterapia, que sustituye un gen ausente o defectuoso por un gen normal en las propias células del paciente.<sup>3</sup>

Desde que se realizó el primer trasplante de células hematopoyéticas en 1967, se ha incrementado el número de patologías para las cuales es útil, así como el número de pacientes tratados, naciendo con ello el reto del manejo de las complicaciones<sup>4</sup>. En la actualidad es el tratamiento de elección de los trastornos no malignos adquiridos y heredados, como la anemia aplásica y la anemia de Fanconi, de algunas enfermedades malignas, como la leucemia mieloide crónica, de neoplasias malignas que no responden a tratamiento tradicional y enfermedades autoinmunes severas como esclerosis y esclerodermia.<sup>5,6,2</sup>

A pesar del progreso de la ciencia en el uso de factores de crecimiento hematopoyético para reducir la duración de la neutropenia, las nuevas terapias inmunosupresoras y mejores procedimientos para probar la histocompatibilidad, el trasplante continúa asociándose a complicaciones serias como enfermedad de injerto contra huésped, fallo del injerto, neumonitis intersticial, enfermedad veno-oclusiva del hígado e infecciones, éstas últimas continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y muerte en estos pacientes<sup>7</sup>. El riesgo de infecciones nosocomiales es mayor en las primeras semanas después del trasplante, cuando el paciente se encuentra pancitopénico, motivo por el cual las unidades modernas de trasplante de médula ósea han establecido como norma que el

paciente cuente con un ambiente de flujo laminar, descontaminación antimicrobiana gastrointestinal, monitorización estrecha del paciente y personal altamente capacitado.<sup>7, 1</sup>

Dentro de las medidas preventivas para infección en pacientes receptores de TCPH se deben implementar lo que se enlista a continuación.<sup>5,19</sup>

## INFECCIONES BACTERIANAS

Disminuir el riesgo de infecciones nosocomiales

- Lavado de manos
- Uso de gorro, cubrebocas y pijama estéril
- Control de la calidad del aire del ambiente a través de filtración. Esta medida es la principal para la prevención de Aspergilosis, sin embargo no se hay 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 de *Legionella sp* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>5,19</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>5,19</sup>

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

- La recomendación es clara en cuanto al hallazgo de gérmenes como : *S. Aureus* meticilino resistente, *Candida Sp*, *Bacillus sp* y *Corynebacterium* así como cualquier microorganismo intrahospitalario resistente como *P. Aeruginosa* o *Acinetobacter sp*, debiendo retirarse el catéter en todos los casos.<sup>5,19</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*.<sup>5,19</sup>

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 TCPHM 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>1</sup>

Ahora bien, 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>8</sup>

Cabe mencionar que para este tipo de pacientes las definiciones de proceso infeccioso deben ajustarse a guías clínicas internacionales especializadas en pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas o bien, de pacientes inmunocomprometidos. Para fines de este ensayo nos enfocaremos a las reportadas por el Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea en su última actualización de 2008, en las cuales, considera bacteremia o fungemia cuando hay aislamiento de hongos o bacterias en cultivo de sangre, orina, lavado taqueobronquial y secreciones orales, en compañía de fiebre u otro signo clínico consistente con infección.<sup>9</sup> Para *Staphylococcus* coagulasa-negativos, se requieren al menos dos hemocultivos que muestren la misma sensibilidad antimicrobiana para considerarse como positivo.<sup>9</sup> Infección por hongos se define como aislamiento de sitio estéril (hemocultivo, urocultivo) de un hongo con datos clínicos consistentes con infección, antígenemia para *Candida* sp. o antígeno galactomanano en caso de *Aspergillus* sp. y para *Criptococcus* se utilizará cultivo positivo en líquido cefalorraquídeo y tinción con tinta china.<sup>10</sup> Fiebre de origen desconocido se define como fiebre sola, sin otro signo clínico o bacteriológico documentado.<sup>9</sup>

## MARCO TEÓRICO

A pesar del reciente desarrollo en el diagnóstico y tratamiento, las complicaciones infecciosas continúan siendo la principal causa de morbimortalidad después de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>11</sup>

Los episodios febriles en este tipo de pacientes, son causados por infección en la mayoría de los casos, presentándose hasta en un 62%. La infección más común es la bacteriemia (38.6%) seguido de infección de vías urinarias (12%), viremia por citomegalovirus (4.9%), aspergilosis (2.9%), infecciones relacionada a catéter ( 2%) y fungemia (0.9%)<sup>7</sup> según se comenta en un estudio retrospectivo de cohortes sobre las infecciones bacterianas, virales y micóticas en pacientes adultos escrito por E. Ninin y colaboradores en Francia, en el cual se estudiaron 446 receptores de trasplante de células hematopoyéticas (354 autólogos y 92 alogénicos) en el periodo comprendido entre 1993 y 1996, se documentaron microbiológicamente 274 infecciones. Durante el periodo de neutropenia no hubo diferencia en cuanto al tipo de infección e incidencia entre autólogos y alogénicos. En el periodo de injerto temprano se documentaron mas bacteriemias, viremias por citomegalovirus y aspergilosis en alogénicos que en autólogos.<sup>7</sup> Cifras muy cercanas han sido reportadas en el resto de Europa y Norte América sin embargo no contamos con estudios realizados en México.

Según un estudio prospectivo, observacional de cohortes realizado por Orasch y colaboradores en Suiza en el periodo de Julio de 2003 a julio de 2008 se identificaron 255 receptores de TCPH alogénicos, con una edad promedio de 48 años, de los cuales el 57% eran hombres y el 43% mujeres, la mayoría con diagnóstico de base de leucemia mielobástica aguda (41.6%), con estancia intrahospitalaria de 31 días.

Se infectaron 71 pacientes con neumonía, los patógenos aislados más frecuentemente fueron cocos Gram positivos (62.7% *Staphylococcus*), seguidos de bacterias Gram negativas (22.4%, predominantemente *Escherichia coli*) y *Candida* spp (9.7%, principalmente *C. Albicans* y *krusei*).<sup>12</sup>

En una revisión de la literatura publicada por Einsele y colaboradores en 2004, refiere que la mayoría de las infecciones presentadas en el la etapa de preinjerto son bacterianas, de las cuales el 65-75% son causadas por gérmenes Gram positivos dentro de los cuales el más frecuente es *Staphylococcus* coagulasa negativo, seguido de *Corynebacterium* y *Streptococcus*; los patógenos gram negativos más frecuentes son *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. Las infecciones por gram positivos se asocian principalmente a mucositis severa y catéteres venosos centrales, y los gram negativos a daño severo de la mucosa gastrointestinal.<sup>8</sup>

En el 2005 se publicó un artículo escrito por Frere y colaboradores, en Bélgica, en el cual se analizaron de forma retrospectiva los factores de riesgo para infección en 62 pacientes de un promedio de 54 años, receptores de trasplante de células hematopoyéticas, sometidos a acondicionamiento no mieloablativo. El porcentaje de infección fue de 77, la mayoría ocurrieron antes del día +30 de la infusión de células progenitoras (Figura 1). Los alogénicos de donadores no relacionados, la edad del paciente, género masculino y enfermedad temprana fueron los principales factores de riesgo relacionados con presencia de infección. La incidencia de bacteriemia fue del 55% en el primer año, y el número de episodios fue de 0.9 por paciente (0.08 antes del día +30). El riesgo de bacteriemia aumentaba a mayor edad y con donadores no relacionados pero no con neutropenia. Las infecciones diferentes a bacteriemia se asociaron al uso de corticoesteroides.<sup>10</sup>

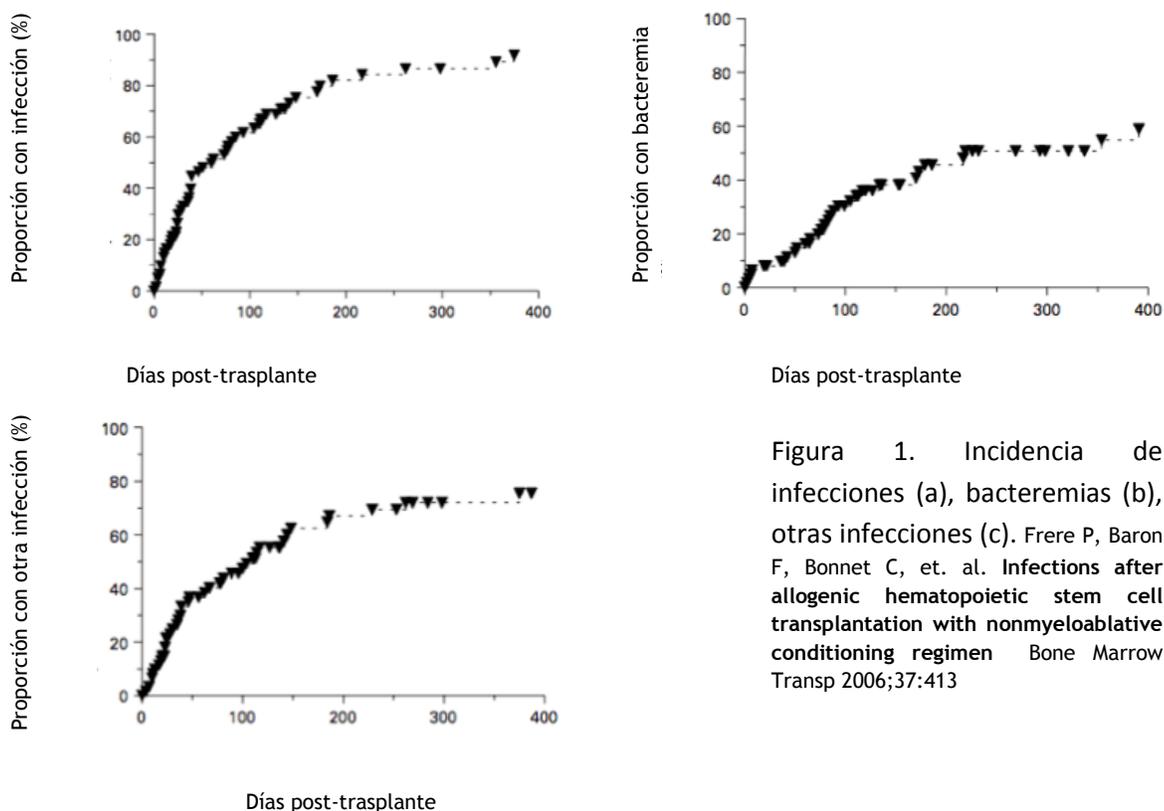


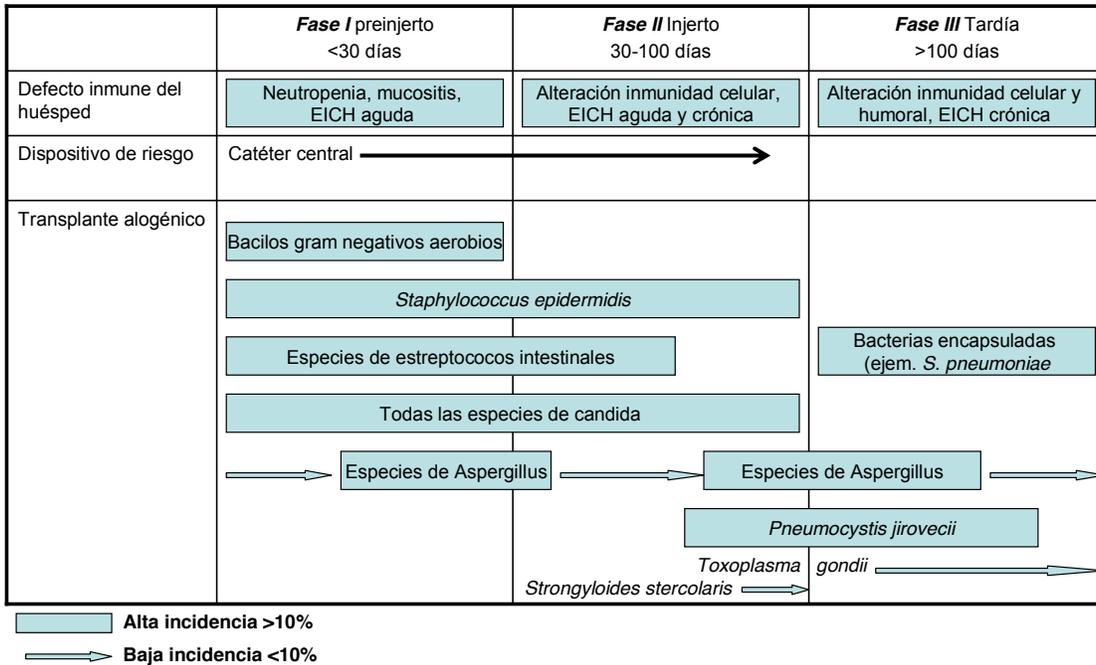
Figura 1. Incidencia de infecciones (a), bacteremias (b), otras infecciones (c). Frere P, Baron F, Bonnet C, et. al. Infections after allogenic hematopoietic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning regimen Bone Marrow Transp 2006;37:413

Safdar y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo de 81 pacientes, encontrándose 187 episodios de infección. Leucemia linfocítica crónica y receptores de donador no relacionado tuvieron mayor riesgo de infección. Siete (78%) de nueve infecciones por hongos se diagnosticaron después del día +100 del trasplante, el 100% de los pacientes no se encontraba neutropénico y recibieron las células progenitoras de un donador relacionado, el 78% tenían linfoma y recibieron corticoesteroides.<sup>18</sup>

Cabe mencionar que la mayoría de los estudios son realizados en pacientes adultos, o cuantificando los casos como poblaciones conjuntas de niños y adultos.

El conocimiento de la epidemiología de los patógenos encontrados en el área hospitalaria y en la unidad de trasplantes puede ser de gran utilidad para reconocer el riesgo de microorganismos existentes para su detección temprana, así como su patrón de resistencia<sup>15</sup>

Los pacientes sometidos a TCPH cursan con deficiencias inmunitarias humorales, celulares y en la fagocitosis. Estos defectos inmunitarios causan enfermedad en tres periodos de tiempo. El abordaje del paciente trasplantado se encuentra determinado por el conocimiento de las alteraciones inmunológicas y el tipo de microorganismo que se pueden presentar en cada una de las fases del trasplante. En primer lugar se somete al paciente al acondicionamiento que es la preparación del receptor antes de la infusión de las células madre, mediante la ablación hematopoyética con quimioterapia y/o radioterapia (acondicionamiento mieloablativo) o la inmunosupresión (acondicionamiento no mieloablativo). Después continúa con la fase de preinjerto (desde la infusión del trasplante que se considera día 0, hasta que se logra el injerto lo cual se identifica con el conteo en dos ocasiones de 500 o más neutrófilos totales en la biometría hemática del paciente, generalmente dura 30 días), el segundo período es el injerto temprano (del día 30 posinjerto hasta el día 100), y el tercero es el periodo tardío (después del día 100 del injerto)<sup>5,10</sup>. (Figura 2)



**Figura 1.** Fases de las Infecciones Bacterianas, Micóticas y Parasitarias en los Receptores CPH

### FASE I. PREINJERTO

El periodo de preinjerto inicia con la presencia de neutropenia que tiene una duración de tres a cuatro semanas. Durante este periodo, la mayoría de las infecciones son causadas por hongos y bacterias; además de algunas infecciones virales como herpes simple (HSV).<sup>5</sup> El riesgo de desarrollar una infección en este periodo se determina por la duración y la severidad de la neutropenia, el daño a la mucosa, la colonización bacteriana, infecciones micóticas y virales locales y reactivación de infecciones que se adquirieron en eventos previos de neutropenia, el uso de un catéter venoso central, el número de las células madre en el injerto y el tipo de profilaxis utilizada para enfermedad de injerto contra huésped.<sup>11</sup> Las principales bacterias encontradas son gram positivas dentro de ellas *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Corynebacterium* sp, *Streptococcus alfa hemolítico*. Dichos patógenos van seguidos de los gérmenes gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas* sp. Las infecciones por gérmenes gram positivos se asocian principalmente a infección de catéter venoso central y mucositis severa y los gram negativos a daño severo de la mucosa gastrointestinal.<sup>11</sup>

## FASE II. INJERTO TEMPRANO

En el periodo de injerto temprano encontramos una deficiencia combinada severa cuantitativa y funcional de los linfocitos T y linfocitos B a pesar de que ha iniciado la recuperación de granulocitos,<sup>11</sup> continúa aproximadamente hasta el día 100 posterior a trasplante<sup>5</sup>. Estas deficiencias se manifiestan como desórdenes en la función de los linfocitos T. Pacientes con trasplante alogénico desarrollan procesos infecciosos serios, principalmente en los días posteriores al +30.<sup>11</sup> Los agentes virales, son los agentes infecciosos más frecuentes, dentro de ellos sobresalen Citomegalovirus y Hérpes zóster, además puede presentarse infección por hongos, principalmente *Pneumocystis jirovecii*.<sup>10,15</sup>

## FASE III. INJERTO TARDÍO

En el periodo de injerto tardío se encuentra un déficit en la respuesta humoral, celular y función retículo endotelial que comienza después del día 100. Es en esta etapa además, cuando se encuentra la enfermedad de injerto contra huésped hasta en un 30% de los casos, la cual se caracteriza por una inmunodeficiencia combinada severa celular y humoral. El tratamiento inmuosupresor administrado a estos pacientes le confiere mayor riesgo por depleción linfocitaria.<sup>11</sup> Los principales patógenos en este periodo son los virus y bacterias encapsuladas, en especial *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B<sup>5</sup>. Las manifestaciones más comunes de infección serán sinusitis, otitis media y faringitis. Se pueden encontrar también patógenos causantes de neumonía intersticial como *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus y virus respiratorios. Frecuentemente, el herpes zóster o varicela zóster con manifestaciones viscerales pueden presentarse. Estas infecciones tardías constituyen un factor importante de morbilidad y pueden tomar un curso fatal en el 4-15% de los pacientes.<sup>11</sup>

Cabe mencionar de forma importante, que se considera recuperación inmunológica a los 365 días del trasplante, las deficiencias de la misma se presentan asociadas a otras complicaciones como por ejemplo Enfermedad de Injerto Contra Huesped, que junto con los tratamientos inmuosupresores le confieren nuevo riesgo de inmuosupresión.<sup>11</sup>

Desde su introducción hace 30 años, el trasplante de células hematopoyéticas ha incrementado sus indicaciones terapéuticas, siendo actualmente útil en enfermedades oncológicas (leucemia, linfoma, síndromes mielodisplásicos, tumores sólidos como los de células germinales, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, tumor de Wilms, tumores cerebrales), enfermedades hematológicas (talasemia, anemia aplásica severa, anemia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond) inmunodeficiencias (Enfermedad de Kostman, Wiskott Aldrich, Chediak Higashi) y mucopolisacaridosis (Hurler, Hurler-Scheie y Maroteaux-Lamy).<sup>9</sup>

Todos estos pacientes, padecen una gran susceptibilidad para presentar infecciones (60%) por lo que una amplia gama de bacterias, hongos, virus y protozoarios pueden producir enfermedades letales durante las distintas fases del trasplante.<sup>17</sup> Dicha susceptibilidad depende de factores de riesgo ya identificados como son la intensidad de terapia de acondicionamiento, la edad del paciente, el tipo de trasplante realizado, enfermedad de injerto contra huésped por mencionar los más sobresalientes.

En el Instituto Nacional de pediatría se han realizado 124 trasplantes de células madre hematopoyéticas en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009, no contamos con reportes dentro de la institución pero a nivel internacional la literatura muestra una mortalidad del 10-50% de los pacientes en el primer año <sup>16</sup> con supervivencia de 62% a 5 años, de los finados, el 11% se han adjudicado a complicaciones infecciosas. Como se puede observar el intervalo de mortalidad es sumamente amplio entre los diferentes estudios realizados alrededor del mundo, el cual va en relación a la intensidad y duración de la inmunosupresión que se presenta en las diferentes etapas del TCPH como se mencionó con anterioridad en el texto, al centro de trasplante, como por ejemplo en países con menor experiencia en el tema se presentan más infecciones y mayor mortalidad relacionada a las mismas por diagnósticos tardíos y tratamientos no estandarizados. Es por eso que se requiere un estudio mas extenso sobre el tema para obtener datos precisos.

Los trasplantes realizados en el Instituto Nacional de Pediatría han ido mejorando con el paso de los años, ya que se ha adquirido mayor experiencia para el diagnóstico y tratamiento de complicaciones. Se pueden encontrar diferencias en dos periodos de tiempo, del 2000 al 2006 y del 2007 a la actualidad, ya que e este segundo periodo mencionado se mejoraron las instalaciones de la unidad de trasplantes de células madre hematopoyéticas, hecho que suponemos ha interferido en una reducción de las complicaciones principalmente infecciosas, aunque no se cuenta con ningún estudio a la fecha. En los trasplantes realizados antes del año 2007 en el Instituto Nacional de pediatría, no se contaba con un área específica que cumpliera con los requisitos y normas de las organizaciones mundiales de trasplante de TCM, había únicamente dos ambientes de hospitalización que llevaba medidas de higiene de manos y aislamiento de paciente inmunocomprometido mediante guantes, bata y cubrebocas

Actualmente, la unidad de trasplantes de células madre cuenta con las condiciones estandarizadas por *The European Group for Blood and Marrow Transplantation* <sup>19</sup>, dichas mejoras se realizaron a partir del 01 de enero de 2007, dentro de las cuales destacan:

- Utilización de filtros de micropartículas, los cuáles efectúan recambios del aire ambiente cada 12 horas, disminuyendo así la presentación de infecciones por *Aspergillus* y hongos filamentosos.<sup>5,19</sup>
- Ambiente con presentación positiva, que no permite la entrada de aire de áreas hospitalarias contiguas a la unidad de trasplantes, influyendo sobre la disminución de infecciones micóticas.<sup>19</sup>
- Se instauró área gris, zona de transfer, utilización de ropa adecuada (gorro, cubrebocas, ropa estéril y botas) manteniéndose la unidad de trasplantes como área blanca.<sup>19</sup>
- Capacitación y revisión al personal sobre higiene de manos.<sup>19</sup>

En base a esta remodelación, esperamos que haya una disminución en cuanto a la frecuencia de infecciones bacterianas y micóticas en los pacientes receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría

Las recomendaciones acerca del tratamiento para complicaciones infecciosas, su profilaxis e identificación temprana para pacientes que reciben trasplante de células hematopoyéticas se basa en ensayos clínicos prospectivos, series de casos y opiniones de expertos, sin embargo no se conoce hasta el momento la frecuencia ni los gérmenes mas frecuentes en población pediátrica, por lo cual este trabajo contribuirá de forma importante para la creación de base de datos que en un futuro pueda ser

parte de revisiones sistemáticas, con el fin de reducir complicaciones, costos, estancia hospitalaria y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde su introducción hace 30 años, el trasplante de células hematopoyéticas ha incrementado sus indicaciones terapéuticas, siendo actualmente útil en enfermedades oncológicas (leucemia, linfoma, síndromes mielodisplásicos, tumores sólidos como los de células germinales, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, tumor de Wilms, tumores cerebrales), enfermedades hematológicas (talasemia, anemia aplásica severa, anemia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond) inmunodeficiencias (Enfermedad de Kostman, Wiskott Aldrich, Chediak Higashi) y mucopolisacaridosis (Hurler, Hurler-Scheie y Maroteaux-Lamy).<sup>9</sup>

Todos estos pacientes, padecen una gran susceptibilidad para presentar infecciones (60%) por lo que una amplia gama de bacterias, hongos, virus y protozoarios pueden producir enfermedades letales durante las distintas fases del transplante.<sup>17</sup> Dicha susceptibilidad depende de factores de riesgo ya identificados como son la intensidad de terapia de acondicionamiento, la edad del paciente, el tipo de trasplante realizado, enfermedad de injerto contra huesped por mencionar los mas sobresalientes.

En el Instituto Nacional de pediatría se han realizado 124 trasplantes de células madre hematopoyéticas en el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009, no contamos con reportes dentro de la institución pero a nivel internacional la literatura muestra una mortalidad del 10-50% de los pacientes en el primer año<sup>16</sup> con supervivencia de 62% a 5 años, de los finados, el 11% se han adjudicado a complicaciones infecciosas. Como se puede observar el intervalo de mortalidad es sumamente amplio entre los diferentes estudios realizados alrededor del mundo, el cual va en relación a la intensidad y duración de la inmunosupresión que se presenta en las diferentes etapas del TCM como se mencionó con anterioridad en el texto, al centro de trasplante, como por ejemplo en países con menor experiencia en el tema se presentan más infecciones y mayor mortalidad relacionada a las mismas por diagnósticos tardíos y tratamientos no estandarizados. Es por eso que se requiere un estudio mas extenso sobre el tema para obtener datos precisos.

Los trasplantes realizados en el Instituto Nacional de Pediatría han ido mejorando con el paso de los años, ya que se ha adquirido mayor experiencia para el diagnóstico y tratamiento de complicaciones. Se pueden encontrar diferencias en dos periodos de tiempo, del 2000 al 2006 y del 2007 a la actualidad, ya que e este segundo periodo mencionado se mejoraron las instalaciones de la unidad de trasplantes de células madre hematopoyéticas, hecho que suponemos ha interferido en una reducción de las complicaciones principalmente infecciosas, aunque no se cuenta con ningún estudio a la fecha. En los trasplantes realizados antes del año 2007 en el Instituto Nacional de pediatría, no se contaba con un área específica que cumpliera con los requisitos y normas de las organizaciones mundiales de trasplante de TCM, había únicamente dos ambientes de hospitalización que llevaba medidas de higiene de manos y aislamiento de paciente inmunocomprometido mediante guantes, bata y cubrebocas

Actualmente, la unidad de trasplantes de células progenitoras cuenta con las condiciones estandarizadas por *The European Group for Blood and Marrow Transplantation*<sup>19</sup>, dichas mejoras se realizaron a partir del 01 de enero de 2007, dentro de las cuales destacan:

- Utilización de filtros de micropartículas, los cuáles efectúan recambios del aire ambiente cada 12 horas, disminuyendo así la presentación de infecciones por *Aspergillus* y hongos filamentosos.<sup>5,19</sup>
- Ambiente con presentación positiva, que no permite la entrada de aire de áreas hospitalarias contiguas a la unidad de trasplantes, influyendo sobre la disminución de infecciones micóticas.<sup>19</sup>
- Se instauró área gris, zona de transfer, utilización de ropa adecuada (gorro, cubrebocas, ropa estéril y botas) manteniéndose la unidad de trasplantes como área blanca.<sup>19</sup>
- Capacitación y revisión al personal sobre higiene de manos.<sup>19</sup>

En base a esta remodelación, esperamos que haya una disminución en cuanto a la frecuencia de infecciones bacterianas y micóticas en los pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría

Las recomendaciones acerca del tratamiento para complicaciones infecciosas, su profilaxis e identificación temprana para pacientes que reciben trasplante de células hematopoyéticas se basa en ensayos clínicos prospectivos, series de casos y opiniones de expertos, sin embargo no se conoce hasta el momento la frecuencia ni los gérmenes más frecuentes en población pediátrica, por lo cual este trabajo contribuirá de forma importante para la creación de base de datos que en un futuro pueda ser parte de revisiones sistemáticas, con el fin de reducir complicaciones, costos, estancia hospitalaria y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones infecciosas son la causa más importante de morbimortalidad en los receptores de trasplante de células hematopoyéticas reportándose hasta en el 60% de los casos, en el Instituto Nacional de Pediatría se han realizado 124 trasplantes de células hematopoyéticas en un periodo de 10 años, no se encuentra reportada en la literatura la prevalencia de trasplante de células hematopoyéticas, sin embargo ha ido en incremento en las últimas 2 décadas.

Actualmente se reporta una mortalidad del 26 al 36% de los pacientes postrasplantados, de los cuales el 25% de las muertes corresponde a Enfermedad de Injerto Contra Huésped, 11% son por complicaciones infecciosas y el 34% son por otras causas. La supervivencia ha incrementado en los últimos 25 años, siendo actualmente del 62% a 5 años de postrasplante, esto asociado a una reducción en infecciones, sin embargo continúa representando un gran número de decesos por lo cual debe continuarse su investigación, sobre todo por que no se cuentan con adecuados reportes donde demuestren la frecuencia de infecciones y gérmenes causantes en población pediátrica.

Con este estudio, al describir la prevalencia y agentes etiológicos de las complicaciones infecciosas, se podrá contribuir a la literatura médica como base de datos para revisiones sistemáticas, así como sentar precedentes para utilizar profilaxis y tratamientos oportunos en esta institución.

Es importante para el Instituto Nacional de Pediatría conocer de cerca dicha frecuencia, para intervenir de forma oportuna e iniciar manejo antibiótico adecuado considerando los agentes infecciosos más frecuentes para disminuir así la morbimortalidad, costos de atención hospitalaria y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

No sabemos si las medidas instauradas para la prevención de infecciones bacterianas y micóticas a partir de enero de 2007 han surtido efecto sobre la presentación de infecciones, por lo que se pretende analizar dicha complicación antes y después de la remodelación.

## HIPÓTESIS

1. La frecuencia de complicaciones infecciosas bacterianas en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en un primer periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006 será del 60%; y en un segundo periodo comprendido del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009 será del 25%
2. La frecuencia de complicaciones infecciosas bacterianas en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría será mayor en el primer periodo en comparación del segundo periodo.
3. Los agentes infecciosos bacterianos más frecuentes en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en un primer periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006 serán : gram positivos (*Staphylococcus coagulasa* negativos, *Corynebacterium* sp, *streptococcus alfa hemolítico*). Seguidos de los gérmenes gram negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas* sp).
4. Los agentes infecciosos bacterianos más frecuentes en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en un segundo periodo comprendido del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009 serán gram positivos (*Staphylococcus coagulasa* negativos, *Corynebacterium* sp, *streptococcus alfa hemolítico*). Seguidos de los gérmenes gram negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas* sp).
5. No existirá diferencia en el tipo de agente infeccioso bacteriano en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los 2 periodos de tiempo.
6. La frecuencia de complicaciones infecciosas micóticas en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en un primer periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre del 2006 será del 8% y en un segundo periodo comprendido del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009 será del 3.8%
7. La frecuencia de complicaciones infecciosas micóticas en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría será mayor en el primer periodo en comparación del segundo periodo.
8. Los agentes infecciosos micóticos más frecuentes en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en un

primer periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006 serán : las especies de *Candida* y *Aspergillus*

9. Los agentes infecciosos micóticos más frecuentes en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en un segundo periodo comprendido del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009 serán las especies de *Candida* y *Aspergillus*.
10. No existirá diferencia en el tipo de agente infeccioso micótico en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los 2 periodos de tiempo.

## OBJETIVOS

### Objetivo general:

Comparar la frecuencia de complicaciones infecciosas bacterianas y micóticas y agentes etiológicos en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en un primer periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006 en comparación con un segundo periodo comprendido del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009.

### Objetivos específicos:

- Describir la frecuencia de complicaciones infecciosas bacterianas y micóticas en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el INP en un primer y segundo periodo de tiempo.
- Identificar los agentes etiológicos y la localización de los mismos en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el INP en un primer y segundo periodo de tiempo.

### Objetivos secundarios:

- Describir la frecuencia de complicaciones infecciosas bacterianas y micóticas en pacientes pediátricos receptores de trasplante autólogo y alogénico de médula ósea.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: comparativo, analítico, observacional, transversal y retrolectivo.

### Población objetivo

Pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas, realizados en una unidad de trasplantes de médula ósea en un hospital de tercer nivel en el Distrito Federal.

### Población elegible

Pacientes pediátricos receptores de trasplante de células hematopoyéticas realizados en el departamento de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un primer periodo comprendido del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006; y un segundo periodo comprendido del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009

## **Criterios de Inclusión**

1. Expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años de edad
2. Expedientes de pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas (Autólogos y alogénicos, de médula ósea, sangre periférica y cordón)
3. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
4. Expedientes de pacientes en todas las fases de injerto. Para este criterio se utilizan las guías de trasplante de células madre elaboradas por el "European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation 2008" en las cuales se consideran 4 etapas:
  - a. Acondicionamiento
  - b. Fase I: preinjerto. Comienza después del acondicionamiento, con la infusión de las células madre (día 0) hasta la recuperación de la neutropenia, considerándose 30 días.
  - c. Fase II: injerto temprano. Le sigue a la fase de preinjerto hasta el tercer o cuarto mes del injerto, considerándose en términos generales del día +30 al +100
  - d. Fase III: etapa de injerto tardío, se considerará del día +100 al +365
5. Expedientes de pacientes a los que se les haya realizado injerto en el departamento de trasplante de células hematopoyéticas del Instituto Nacional de Pediatría en un primer periodo comprendido entre el 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006; y un segundo periodo comprendido del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009.
6. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos del paciente:
  - a. Edad
  - b. Sexo
  - c. Diagnóstico de base
  - d. Tipo de trasplante
  - e. Fuente de trasplante
  - f. Fase de trasplante
  - g. Tipo de acondicionamiento
  - h. Hospitalización en UTIP
  - i. Eventos de infecciones bacterianas, micóticas y fiebre sin foco.

## **Criterios de Exclusión**

- Pacientes que presenten procesos infecciosos después del día +365 del trasplante de células hematopoyéticas

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	ESCALA	MEDICIÓN
Edad	Se obtendrá calculando la edad a partir de la fecha de nacimiento del paciente registrado en su cédula de identificación del expediente clínico hasta la fecha concurrente.	Cuantitativa, discreta	Calendario	Meses
Género	Condición orgánica del paciente que divide las funciones de reproducción en masculino y femenino. Se obtendrá de la cédula de identificación del expediente clínico	Cualitativa, nominal, dicotómica	No hay	Masculino Femenino
Diagnóstico de base	Correspondiente a la indicación por la cuál se realiza el trasplante de células hematopoyéticas según se indique en la nota de valoración de paciente en protocolo de TCM del expediente clínico. Se clasificará en 3 categorías: Oncológicos: Leucemia, linfoma y tumores sólidos Hematológicos: Anemia de Fanconi, anemia aplásica severa, talasemia Inmunológico: Inmunodeficiencias primarias, padecimientos autoinmunes	Cualitativa, nominal, politómica	No hay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oncológico</li> <li>• Hematológico</li> <li>• Inmunológico</li> </ul>
Tipo de trasplante	Se refiere a la relación entre el donador y el receptor de los progenitores, pudiendo ser autólogo cuando los progenitores hematopoyéticos se obtienen del mismo paciente o alogénico cuando los progenitores hematopoyéticos se obtienen de un donador, este puede tener relación familiar o no. Se obtendrá de la nota de valoración de paciente en protocolo de TCM del expediente clínico	Cualitativa, nominal, dicotómica	No hay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autólogo</li> <li>• Alogénico:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Relacionado</li> <li>No relacionado</li> </ul> </li> </ul>
Fuente de trasplante	De acuerdo a la fuente de los progenitores hematopoyéticos, que puede ser de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. Se obtendrá de la nota de valoración de paciente en protocolo de TCM del expediente clínico	Cualitativa, nominal, politómica	No hay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médula ósea</li> <li>• Sangre periférica</li> <li>• Cordón umbilical</li> </ul>

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	ESCALA	MEDICIÓN
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 tomará la fecha de infusión calificada como día 0 en la nota de trasplante del expediente clínico.	Ordinal	Clasificación por períodos según la EBMT como sigue: Acondicionamiento: Desde la preparación con quimio y/o radioterapia hasta el trasplante Fase I: 0 – 30días Fase II: 30-100días Fase III: 100-365 días European Blood and Marrow transplantation 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acondicionamiento</li> <li>• Fase I</li> <li>• Fase II</li> <li>• Fase III</li> </ul>
Intensidad del acondicionamiento	Protocolo de quimioterapia y/o radioterapia aplicado en la fase de acondicionamiento. Se considerará mieloablatoivo cuando hay ablación hematopoyética y no mieloablatoivo cuando es inmunosupresor	Cualitativa, nominal, dicotómica	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 con falla medular.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mieloablatoivo</li> <li>• No mieloablatoivo</li> </ul>
Hospitalización en UTIP	Receptores de trasplante que durante su estancia en la unidad de trasplantes de células progenitoras presentan complicaciones que requieren trasladarse a la unidad de terapia intensiva pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría por periodos cortos o definitivos de tiempo.	Cualitativa, nominal, dicotómica	No hay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>

**Variables Dependientes:**

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	ESCALA	MEDICIÓN
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 durante la estancia del paciente en la unidad de trasplantes 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 traqueobronquiales en el contexto de fiebre u otros signos clínicos consistentes con infección *. <i>Para Staph coagulasa negativo se requerirán al menos dos hemocultivos con la misma sensibilidad antimicrobiana para considerarse positivo</i> European Blood and Marrow transplantation 2008	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 durante la estancia del paciente en la unidad de trasplantes así como los reportes de 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 blastoconideas observados en biopsias. Para <i>Cryptococcus Ag (+)</i> en LCR European Blood and Marrow transplantation 2008	Número de eventos
Eventos de Infección asociada a catéter	Manifestación clínica de la invasión de un hongo o bacteria alojado en un catéter venoso central. Dicha información se obtendrá revisando una a una las notas de evolución del expediente clínico durante la estancia del paciente en la unidad de trasplantes así como los	Cuantitativa discreta	Cultivo positivo de la punta de catéter en un paciente con fiebre o signos clínicos consistentes con infección* asociado con crecimiento dos horas antes en el catéter central comparado con cultivo periférico European Blood and Marrow transplantation 2008	Número de eventos

	reportes de cultivos de laboratorio.			
Evento de fiebre sin foco	Fiebre sola sin otro signo clínico o bacteriológico identificado. Dicha información se obtendrá revisando una a una las notas de evolución del expediente clínico durante la estancia del paciente en la unidad de trasplantes así como los reportes de cultivos de laboratorio.	Cuantitativa discreta	No hay	Número de eventos

\* Signos clínicos además de la fiebre, consistentes con infección: Polipnea, taquicardia, hipotensión que se asocien a proceso infeccioso, sin otra causa subyacente que los provoque

## **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 sumamente baja (<25 por año) y la estancia intrahospitalaria de esos pacientes es prolongada (> 3 meses), se analizaron todos los pacientes que recibieron TCMPH que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión atendidos en la unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas del Instituto Nacional de Pediatría de forma consecutiva no probabilística con la finalidad de alcanzar un tamaño muestra suficiente.

## **Análisis estadístico.**

Se realizó un análisis univariado para identificar las medidas de tendencia central y así conocer las características de la muestra estudiada y establecer el tipo de distribución de cada variable. Tratándose de variables de tipo numérico continuo y al no encontrarse distribución con tendencia a la normalidad, se estimó la mediana e intervalo intercuartilar.

Se analizaron las siguientes variables para conocer las características de la población estudiada: sexo, tipo de enfermedad subyacente por la cual fue la causa del TCPH, fuente de TCPH, tipo de TCPH, fase de TCPH, tipo de acondicionamiento, frecuencia de infecciones bacterianas, frecuencia de infecciones micóticas y frecuencia de fiebre sin foco y frecuencia de muerte, obteniendo sus proporciones y gráficos correspondientes y se analizaron de acuerdo al periodo comprendido al que corresponda debido a que entre el periodo 2007 – 2010 se instrumentaron nuevas medidas de sanidad para el manejo de los pacientes sometidos a este procedimiento, por lo cual se analizaron las variables anteriores en dos estratos: TCPH antes de 2007 y TCPH después de 2007.

Para realizar la comparación entre frecuencia de complicaciones infecciosas bacterianas y micóticas entre el primer y segundo periodo se obtuvieron proporciones y posteriormente se analizó la diferencia a través de Prueba exacta de Fisher.

Para comparar las variables en las cuales se obtuvo media y determinar la diferencia entre los 2 periodos de estudio, se utilizó la prueba U de Mann Whitney.

Este estudio se realizó acorde a las Buenas Prácticas Clínicas

## RESULTADOS

### Análisis descriptivo:

Período 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006.

Se incluyeron 26 pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 18 hombres (69%) y 8 mujeres (31%) (Cuadro 2), con una mediana de edad de 5 años (IQ 8), la mediana de eventos infecciosos por paciente fue de 2 (IQ 2), con un total de infecciones de 63. (Cuadro 1). El resto de las características de la población y el trasplante se muestran en el Cuadro 2.

Período del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009

Se incluyeron 38 pacientes trasplantados, de los cuales 21 (55%) eran hombres y 17 (45%) mujeres, (Cuadro 1) con una mediana de edad de 9.5 años (IQ 10). Se presentaron en total 92 infecciones bacterianas y micóticas, con una mediana de 2 eventos por paciente (Cuadro 1). El resto de las características de la población y el trasplante se muestran en el cuadro 2.

**Cuadro 1. Edad en años y número de eventos infecciosos por paciente según el período de tiempo en el que se realizó el TCPH.**

Variable	Primer periodo Mediana (IQ) N = 26	Segundo periodo Mediana (IQ) N = 38	p
<b>Edad (años)</b>	5 (8)	9.5 (10)	0.24
<b># infecciones por paciente</b>	2 (2)	2 (2)	1.00
<b>Infecciones totales</b>	63	92	

Estadístico de prueba = U de Mann Whitney

\* p = 0.05

**Cuadro 2. Características de la población y trasplante por periodo de tiempo en el que se realizó el TCPH.**

Variable	Primer periodo Freq (%) N = 26	Segundo periodo Freq (%) N = 38	p
<b>Hombres</b>	18 (0.69)	21 (0.55)	0.30
<b>Mujeres</b>	8 (0.31)	17 (0.45)	0.30
<b>Causa del TAMO</b>			
<b>Oncológica</b>	20 (0.77)	26 (0.68)	0.57
<b>Hematológica</b>	0 (0.0)	2 (0.05)	0.51
<b>Inmunológica</b>	6 (0.23)	10 (0.26)	1.00
<b>Tipo de intensidad</b>			
<b>Mieloablativo</b>	20 (0.77)	26 (0.68)	0.57
<b>No Mieloablativo</b>	6 (0.23)	12 (0.31)	0.57
<b>Tipo de TAMO</b>			
<b>AUTOLOGO</b>	<b>4 (0.15)</b>	<b>8 (0.21)</b>	0.74
<b>Sangre periférica</b>	4 (1.00)	7 (0.87)	1.00
<b>Cordón umbilical</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>Médula ósea</b>	0 (0.0)	1 (0.13)	1.00
<b>ALOGENICO</b>	<b>22 (0.85)</b>	<b>30 (0.79)</b>	0.75
<b>Sangre periférica</b>	10 (0.45)	9 (0.20)	0.38
<b>Cordón umbilical</b>	6 (0.27)	21 (0.70)	<b>0.001*</b>
<b>Médula ósea</b>	6 (0.27)	0 (0.0)	<b>0.007*</b>

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

\* p = 0.05

### **Análisis de los eventos infecciosos**

Se encontró que en el primer periodo, se infectaron 25 pacientes (96%) de los cuales el 17 fueron hombres (65%) y 8 mujeres (31%). En el segundo periodo se infectaron 37 pacientes (97%), de los cuales 20 (53%) eran hombres y 17 mujeres (45%). Los eventos infecciosos según la intensidad del acondicionamiento, el tipo y fuente de TCPH se reportan con detalle en el Cuadro 3.

Según el tipo de trasplante se encontraron 3 pacientes (11%) infectados que recibieron trasplante autólogo en el primer periodo, en comparación con 8 (21%) del segundo periodo. En cuanto a los alogénicos, hubo 22 infectados (85%) y 29 (76%) respectivamente. El 27% de los TCPH alogénicos del primer periodo fueron de cordón umbilical, contra 69% encontrados en el segundo periodo con una p de 0.005. En el cuadro 3 se desglosan los eventos infecciosos por periodo de tiempo según género, intensidad del acondicionamiento, tipo y fuente del TCHP.

**Cuadro 3. Infecciones según género, intensidad del acondicionamiento y tipo de trasplante**

Variable	Primer periodo Freq (%) N = 26	Segundo periodo Freq (%) N = 38	p
<b>Infecciones</b>			
# pacientes infectados	25 (0.96)	37 (0.97)	1.00
Hombres infectados	17 (0.65)	20 (0.53)	0.44
Mujeres infectadas	8 (0.31)	17 (0.45)	0.35
<b>Tipo de intensidad</b>			
Mieloablativo	19 (0.73)	26 (0.68)	0.78
No Mieloablativo	6 (0.23)	11 (0.29)	0.77
<b>Infecciones por tipo TCPH</b>			
<b>AUTOLOGO</b>	<b>3 (0.11)</b>	<b>8 (0.21)</b>	0.50
Sangre periférica	3 (1.00)	7 (0.87)	1.00
Cordón umbilical	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
Médula ósea	0 (0.0)	1 (0.13)	1.00
<b>ALOGENICO</b>	<b>22 (0.85)</b>	<b>29 (0.76)</b>	0.53
Sangre periférica	10 (0.45)	9 (0.31)	0.38
Cordón umbilical	6 (0.27)	20 (0.69)	<b>0.005*</b>
Médula ósea	6 (0.27)	0 (0.0)	<b>0.004*</b>

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

\* p = 0.05

### Fases de TCPH

En el primer periodo de tiempo encontramos un total de 63 eventos infecciosos y 92 en el segundo. (Cuadro 4).

**Cuadro 4. Eventos infecciosos según la fase y el periodo de realización del TCPH**

Variable	Primer periodo Freq (%) N = 26	Segundo periodo Freq (%) N = 38	p
<b>Eventos infecciosos</b>	<b>63</b>	<b>92</b>	
Acondicionamiento	3 (0.04)	3 (0.03)	0.68
Fase I Preinjerto	30 (0.48)	54 (0.59)	0.19
Fase II Injerto temprano	19 (0.30)	24 (0.26)	0.59
Fase III Injerto tardío	11 (0.17)	11 (0.12)	0.35

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

\* p = 0.05

A continuación se reportan los resultados encontrados según la fase de TCPH del paciente, así como la frecuencia de infecciones bacterianas (Gram positivas y Gram negativas), micóticas y fiebre sin foco infeccioso evidente.

**Acondicionamiento:** 4% de los eventos infecciosos se presentaron en esta fase en el primer periodo y 3% (3 episodios) en el segundo (Cuadro 4). La frecuencia de eventos infecciosos bacterianos fue del 66% en el primer periodo vs 33% en el segundo. Los agentes bacterianos causales en el primer periodo fueron gérmenes Gram negativos (50% diarrea por *Campylobacter jejuni* y el otro 50% fue infección de vías urinarias por *Proteus*

*mirabilis*) y 33% de fiebre sin foco en comparación con el segundo periodo que fue del 33% de gérmenes gram negativos (1 caso infección asociada a catéter venoso central por *Flavimona oryzihabitants*) y 66% de fiebre sin foco, en ninguno de los dos periodos se encontraron infecciones micóticas. En esta fase se registro una mortalidad del 4% en el primer periodo (1 paciente por choque séptico sin aislamiento de germen) y ninguna en el segundo (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Eventos infecciosos, sitio de infección y mortalidad en la fase de Acondicionamiento por periodo de tiempo.**

Variable	Primer periodo Freq (%) N = 26	Segundo periodo Freq (%) N = 38	p
<b>Eventos infecciosos</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	
<b>Gram positivos</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>Gram negativos</b>	2 (0.66)	1 (0.33)	1.00
<b>Hongos</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>FSF</b>	1 (0.33)	2 (0.66)	1.00
<b>Sitio de infección</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	
<b>Respiratorio</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>Sangre</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>Catéter</b>	0 (0.0)	1 (1.0)	0.33
<b>Gastrointestinal</b>	1 (0.5)	0 (0.0)	1.00
<b>Vías urinarias</b>	1 (0.5)	0 (0.0)	1.00
<b>Piel</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>SNC</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>Muertes</b>	1 (0.04)	0 (0.0)	1.00

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

\* p = 0.05

**Fase I preinjerto:** en el primer periodo encontramos un total de 22 eventos de infección, en el 32% se aislaron gérmenes gram positivos [4 infecciones asociadas a catéter (*Staphylococcus epidermidis* 2, *S. hominis* 1, *S. aureus* 1) y 3 bacteriemias *S. aureus* 2 y *Enterococcus faecalis* 19]]. En el segundo periodo fueron 41 eventos infecciosos, en el 15% se aislaron gérmenes gram positivos [6 infecciones asociadas a catéter (*S. aureus* 3 y *S. Epidermidis* 3)].

En el primer periodo se aislaron 22% de gérmenes gram negativos [2 Bacteriemias (*E. Coli*) y 1 IVU (*E. Coli*), una infección asociada a catéter (*S. Maltophilia*) y 1 caso de sepsis por *Klebsiella pneumoniae*]. En el segundo periodo se aislaron 12% de gérmenes gram negativos [10 casos por *Escherichia coli* (6 asociadas a catéter y 4 bacteriemias). El resto de gram negativos en este periodo fueron: 1 caso de *Pseudomonas aeruginosa* y 1 de *Stenotrophomonas maltophilia* (ambos ocasionaron sepsis).

El 45% de los eventos infecciosos fueron atribuidos a fiebre sin foco en el primer periodo y 51% en el segundo.

Finalmente se encontraron 5% de infecciones por hongos en el segundo periodo (una neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* y una mucositis por *Candida albicans*) y ninguno en el primer periodo.

En el primer periodo hubo una mortalidad del 10 % pero no fueron atribuidas a complicaciones infecciosas (Insuficiencia cardiaca y enfermedad venooclusiva) y en el segundo periodo la mortalidad fue del 3% (1 caso por choque séptico). Cuadro 6.

**Cuadro 6. Eventos infecciosos, sitio de infección y mortalidad en la fase I por periodo de tiempo.**

Variable	Primer periodo Freq (%) N = 26	Segundo periodo Freq (%) N = 38	p
<b>Eventos infecciosos</b>	<b>22</b>	<b>41</b>	
<b>Gram positivos</b>	7 (0.32)	6 (0.15)	0.19
<b>Gram negativos</b>	5 (0.22)	12 (0.29)	0.76
<b>Hongos</b>	0 (0.0)	2 (0.05)	0.53
<b>FSF</b>	10 (0.45)	21 (0.51)	0.79
<b>Sitio de infección</b>	<b>19</b>	<b>30</b>	
<b>Respiratorio</b>	1 (0.05)	7 (0.23)	0.13
<b>Sangre</b>	7 (0.37)	6 (0.20)	0.32
<b>Catéter</b>	4 (0.21)	12 (0.40)	0.22
<b>Gastrointestinal</b>	3 (0.16)	3 (0.10)	0.66
<b>Vías urinarias</b>	1 (0.05)	0 (0.0)	1.00
<b>Piel</b>	2 (0.10)	2 (0.06)	0.63
<b>SNC</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>Otros</b>	1 (0.05)	0 (0.0)	1.00
<b>Muertes</b>	2 (0.10)	1 (0.03)	0.55

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher \* p = 0.05

**Fase II injerto temprano:** se encontraron 13 eventos de infección en el primer periodo. En el 38% se aislaron gérmenes Gram positivos [*S. epidermidis* (1 evento de sepsis, 1 de neumonía nosocomial y 1 de infección asociada a catéter), *S. aureus* (1 de sepsis) y *Enterococcus faecium* (1 caso de sepsis)]. En el segundo periodo fueron 16 infecciones de las cuales se aislaron gérmenes gram positivos en el 31% [*S. epidermidis* (2 casos de infección asociada a catéter), *E. Faecium* (1 absceso cerebral) y 1 infección asociada a catéter por Gram positivo no especificado].

Se aislaron gérmenes Gram negativos en el 30% en el primer periodo [3 casos de sepsis (*Acinetobacter iwoffii* 1, *Klebsiella pneumoniae* 1 y *Enterobacter cloacae* 1) y del 25% en el segundo [3 caso de sepsis (*Pseudomonas aeruginosa* 1, *Escherichia coli* 1 y *Citrobacter freundii* 1)], Hubo 1 caso de tuberculosis cutánea y renal por *Mycobacterium bovis*.

No se detectaron infecciones micóticas en el primer periodo, pero si una frecuencia del 18% en el segundo periodo (1 neumonía por *Aspergillus* y 1 por *Pneumocystis jirovecii*).

La mortalidad en esta fase de TCPH fue del 23% en el primer periodo (un caso por choque séptico y el resto por causas no infecciosas) y del 5% en el segundo periodo (1 caso de Choque séptico por *Pseudomonas aeruginosa*). Cuadro 7

**Cuadro 7. Tipo de germen, sitio de infección y mortalidad en la fase II**  
por periodo de tiempo

Variable	Primer periodo Freq (%) N = 26	Segundo periodo Freq (%) N = 38	p
<b>Eventos infecciosos</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	
<b>Gram positivos</b>	5 (0.38)	5 (0.31)	0.71
<b>Gram negativos</b>	4 (0.30)	4 (0.25)	1.00
<b>Hongos</b>	0 (0.0)	3 (0.18)	0.23
<b>FSF</b>	4 (0.30)	4 (0.25)	1.00
<b>Sitio de infección</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	
<b>Respiratorio</b>	4 (0.26)	6 (0.31)	1.00
<b>Sangre</b>	6 (0.40)	4 (0.21)	0.27
<b>Catéter</b>	1 (0.06)	3 (0.16)	0.61
<b>Gastrointestinal</b>	1 (0.06)	4 (0.21)	0.35
<b>Vías urinarias</b>	1 (0.06)	1 (0.05)	1.00
<b>Piel</b>	1 (0.06)	0 (0.0)	1.00
<b>SNC</b>	1 (0.06)	1 (0.05)	1.00
<b>Muertes</b>	6 (0.23)	1 (0.05)	<b>0.028*</b>

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher \* p = 0.05

**Fase III injerto tardío:** en el primer periodo hubo 7 eventos de infección, en el 57% se aislaron gérmenes gram negativos [2 enfermedades diarreicas (*E. coli* 1 y *E. cloacae* 1) y dos casos de infección asociada a catéter (*E. coli* 1 y *Burkordelia cepacia* 1). En el segundo periodo hubo 4 eventos infecciosos, en el 50% se aislaron bacterias gram positivos (2 infecciones de vías urinarias por *Enterococcus faecium*).

No se aislaron bacterias gram negativas en el primer periodo, en el segundo periodo se aislaron en el 25% (1 caso de infección asociada a catéter por *E. coli*).

En el primer periodo hubo 15% de eventos por hongos (1 neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y ninguno en el segundo.

La mortalidad en el primer periodo fue del 31% (dos fueron por compliación infecciosa) y en el segundo fue del 0.08% (ninguna por causa infecciosa).

**Cuadro 8. Tipo de germen, sitio de infección y mortalidad en la fase III**

por periodo de tiempo

Variable	Primer periodo Freq (%) N = 26	Segundo periodo Freq (%) N = 38	p
<b>Eventos infecciosos</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	
<b>Gram positivos</b>	0 (0.0)	2 (0.5)	0.10
<b>Gram negativos</b>	4 (0.57)	1 (0.25)	0.54
<b>Hongos</b>	1 (0.14)	0 (0.0)	1.00
<b>FSF</b>	2 (0.28)	1 (0.25)	1.00
<b>Sitio de infección</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	
<b>Respiratorio</b>	3 (0.33)	4 (0.4)	1.00
<b>Sangre</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>Catéter</b>	2 (0.22)	1 (0.1)	0.58
<b>Gastrointestinal</b>	3 (0.33)	2 (0.2)	0.62
<b>Vías urinarias</b>	0 (0.0)	3 (0.3)	0.21
<b>Piel</b>	1 (0.11)	0 (0.0)	1.00
<b>SNC</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
<b>Muertes</b>	8 (0.31)	3 (0.08)	<b>0.02*</b>

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher

\* p = 0.05

## DISCUSION

La mayoría de los estudios epidemiológicos de receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se han realizado en adultos, no se encuentra ninguno a nivel latinoamérica en población pediátrica. Nuestro estudio describe los eventos infecciosos en 64 pacientes pediátricos postrasplantados autólogos como alogénicos, de todas las fuentes de progenitores hematopoyéticos, en el periodo de neutropenia y después del injerto clasificado por fases. Se compararon dos grupos según el periodo de tiempo en el cual se realizó el trasplante, del del 1º de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006 y en un segundo periodo comprendido del 1º de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009 en el cual se creó un área específica para la realización del TCPH y las mejoras al servicio ya comentadas.

La frecuencia global de infecciones es mayor a la reportada en la literatura.<sup>17</sup> No se encontraron diferencias significativas entre los dos periodos de tiempo a pesar de la mejora y el acondicionamiento del servicio de TCPH considerándose como posibilidad que dichas infecciones nosocomiales sean en su mayoría por gérmenes transmitidos por el personal médico y paramédico probablemente por falta de apego a la higiene de manos.<sup>19</sup>

Nos orienta también a una nueva interrogante del papel que juega la edad en la presentación de las mismas para ser superior a la de población adulta.<sup>20</sup>

La mediana de edad de los pacientes fue similar en ambos periodos de tiempo, predominando niños de edad escolar. La presentación de eventos infecciosos fue de 2 por cada niño, lo cual coincide con lo reportado en población mayor de 18 años.<sup>11</sup>

En la población estudiada, predominaron los pacientes del sexo masculino en ambos periodos sin existir una diferencia significativa entre géneros. Las principales enfermedades de base por las cuales se realizaron el procedimiento, fueron oncológicas, dentro de las cuales encabezan la lista las leucemias (primer lugar leucemia linfoblástica aguda). En segundo lugar las causas inmunológicas principalmente por Wiskott Aldrich y al final las hematológicas (anemia aplásica con el mayor número de casos)

Igual que en otros estudios, se observó que se presentan mas infecciones en los pacientes que reciben trasplante alogénico que en los autólogos, esto asociado a la mayor duración de neutropenia.<sup>1</sup> consideramos conveniente realizar un nuevo estudio enfocado en la duración de la neutropenia según los agentes quimioterapéuticos y/o de radioterapia utilizados y su relación con los eventos infecciosos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los eventos infecciosos alogénicos de cordón umbilical respecto al primer periodo que nos obliga a estudiar las condiciones en las que se realizó el procedimiento para elevar la presentación. Los agentes etiológicos por fase de TCPH y la localización de los mismos, es la misma que en población adulta, ocupando el primer lugar las bacterias, dentro de estas predominan los gérmenes gram positivos en el acondicionamiento, rebasados por los gram negativos en la fase 1 y 3 y siendo prácticamente de igual frecuencia gram positivos que gram negativos en la segunda fase.<sup>12</sup>

Un hallazgo importante fue que si bien la frecuencia de infecciones no disminuyó en el segundo periodo de tiempo, se observó que la mortalidad disminuyó significativamente en todas las fases de TCPH acorde a lo reportado en la literatura internacional.<sup>7</sup> La disminución en la mortalidad en nuestra institución se puede atribuir a mejor entrenamiento y mayor experiencia del personal encargado además de la mejoría en los recursos diagnósticos y terapéuticos para el manejo de nuestros pacientes.

## **CONCLUSIONES**

- La frecuencia de eventos infecciosos bacterianos y micóticos en los pacientes sometidos a TCPH en el Instituto Nacional de Pediatría es mayor a la reportada en la literatura mundial.
- Las infecciones bacterianas predominan sobre las micóticas.
- La mortalidad disminuyó significativamente en el segundo periodo de tiempo encontrándose actualmente las mismas tasas que estudios europeos y norteamericanos.
- Los trasplantes alogénicos de cordón umbilical elevaron su frecuencia de infecciones en el segundo periodo de tiempo lo que nos obliga a realizar investigaciones sobre los procedimientos realizados durante la infusión de las células progenitoras y la seropositividad a citomegalovirus de dichas fuentes de TCHP que incrementa la susceptibilidad.

- A partir de este estudio, se recomienda establecer protocolos de tratamiento profiláctico y terapéutico con antimicrobianos, propios de la institución, según los microorganismos que encontramos.
- Se deberá realizar un estudio prospectivo sobre complicaciones de los pacientes postransplantados ampliando a las causas no infecciosas y agregar etiología viral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. **Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment** Bone Marrow Transpl 2003;31:1-10
2. Forman S, Blume K. **Hematopoietic Cell Transplantation**, 2<sup>nd</sup> ed. Boston, Blacwell Scientific Publications. 1998
3. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. **Tratado de Pediatría**, 17<sup>a</sup> ed. Madrid. Elsevier Science. 2007. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients Clin Infect Dis 2001;33:139-144
4. Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H. **Blood and marrow transplantation activity in Europe 1995**. European Group for Blood and Marrow transplantation. Bone Marrow transpl 1997;19:407
5. Recommendations of Centers for Disease Control, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. **Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients Recommendations**. Biol Bone Marrow Transpl 2000;6:7-83
6. Biological properties of haematopoietic stem cells. [fecha de acceso 16 de noviembre de 2010] URL disponible en : [http://www.ebmt.org/ESH\\_EBMT2008/EBMT2008\\_Cap2.pdf](http://www.ebmt.org/ESH_EBMT2008/EBMT2008_Cap2.pdf)
7. Ninin E, Milpied N, Moreau P. **Longitudinal Study of Bacterial, Viral, and fungal infections in adult recipients of Bone Marrow Transplants**. Clinical Infectious Diseases. 2001;33:41-7
8. Einsele. H, Hebart H. **Specific infectious complications after stem cell transplantation. Support Care Cancer**. 2004;12:80
9. Ljungman P, Bregni M, Brune M. **Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009**. Bone Marrow Transplantation. 2010; 45, 219–234
10. Frere P, Baron F, Bonnet C, et. al. **Infections after allogenic hematopoietic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning regimen** Bone Marrow Transp 2006;37:411-418
11. Pizzo PA. **Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia**. New England Journal of Medicine. 1993;328:1323-1332
12. Orasch C, Weisser M, Mertz D. **Comparison of infectious complications during induction consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**. Bon Marrow Transplantation 201;45.521-526
13. Yuen KY, Woo PCY, Hui CH. **Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment**. Bone Marrow Transplantation. 1998;21:1137-1143
14. Hakki M, Limaye AP, Kim HW, et. al. **Invasive Pseudomonas aeruginosa infections: high rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation** Bone Marrow Transplant 2007;39:687-693.

15. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F et al. **Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus.** Clin Infect Dis 2002; 34: 7–14.
16. Krüger W, Bohlius J, Cornely O, et. Al. **Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology.** Annals of Oncology 2005 16: 1381–1390
17. Filicko J., Lazarus HM., Flomenberg N. **Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment.** Bone Marrow Transpl 2003;31:1-10
18. Safdar A, Rodríguez GH., et. Al. **Infections in non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation patients with lymphoid malignancies: spectrum of infections, predictors of outcome and proposed guidelines for fungal infection prevention.** Bone Marrow Transp 2010; 45: 339 – 347
19. Infections after HSCT. [fecha de acceso 16 de noviembre de 2010] URL disponible en [http://www.ebmt.org/ESH\\_EBMT2008/EBMT2008\\_Cap10.pdf](http://www.ebmt.org/ESH_EBMT2008/EBMT2008_Cap10.pdf)
20. Marian G, Michael G., et. Al. **Infections in Pediatric Transplant Recipients: Not Just Small Adults.** Infect Dis Clin N Am 2010; 24:307-318

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

**INFECCIONES BACTERIANAS Y MICOTICAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

Ficha de Identificación	
Nombre:	No. de Registro

1. Fecha de Nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (dd/mm/aa)      2. Sexo:    M \_\_\_    F \_\_\_

3. Fecha de realización del trasplante: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (dd/mm/aa)

4. Tipo de trasplante:

Autólogo \_\_\_      Alogénico \_\_\_

5. Fuente de trasplante:

MO \_\_\_      SP \_\_\_      Cerdn \_\_\_

6. Intensidad del acondicionamiento:

Mioloablato \_\_\_      No mioloablato \_\_\_

7. Presentación de la infección:

Número de evento	Etaa	Tipo	Germen	Localización	Hospitalización en UTIP
1	Acond/ 1 / 2 / 3	Hongo / Bacteria / FSF	_____	_____	Si / No
2	Acond/ 1 / 2 / 3	Hongo / Bacteria / FSF	_____	_____	Si / No
3	Acond/ 1 / 2 / 3	Hongo / Bacteria / FSF	_____	_____	Si / No
4	Acond/ 1 / 2 / 3	Hongo / Bacteria / FSF	_____	_____	Si / No
5	Acond/ 1 / 2 / 3	Hongo / Bacteria / FSF	_____	_____	Si / No
6	Acond/ 1 / 2 / 3	Hongo / Bacteria / FSF	_____	_____	Si / No
7	Acond/ 1 / 2 / 3	Hongo / Bacteria / FSF	_____	_____	Si / No

8. Diagnóstico de base:

9. Mortalidad

Muerto : Si / No      Fase: Acond / 1 / 2 / 3      Causa: \_\_\_\_\_

Fecha de elaboración: \_\_\_\_\_

Elaborado por: \_\_\_\_\_