



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS INFECCIONES EN
LOS PACIENTES EN ESTADO POSTRASPLANTE DE
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ DEL PERIODO AGOSTO 2011 – MARZO 2015

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. LIZETTE CUETO ESCOBEDO

ASESORES DE TESIS:

DR. IVÁN CASTORENA VILLA

DRA. MARTHA JOSEFINA AVILÉS ROBLES

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

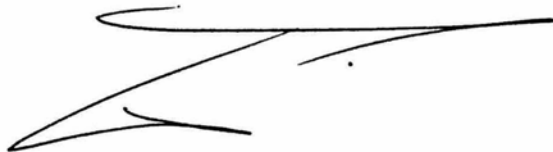
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DR. IVAN CASTORENA VILLA
MÉDICO ADSCRITO AL ÁREA DE TRASPLANTE.
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. MARTHA JOSEFINA AVILÉS ROBLES
MÉDICO ADSCRITO AL ÁREA DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Dedicatorias

Este trabajo está dedicado a cada uno de los pacientes que forman parte de sus páginas, a su esfuerzo en una de las batallas más complicadas que la vida puede darle a un ser humano, a su dolor, a su persistencia en buscar en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas una última esperanza para curar su enfermedad. A los niños que han ganado y sobre todo a los que han perdido esta batalla apoyados siempre de sus padres, que demuestran un amor admirable, y un ánimo inquebrantable, y por su puesto a sus médicos tratantes, que pierden un poco de si, con cada paciente que fracasa en su tratamiento, con la esperanza de ofrecer cada día mejores opciones de tratamiento para los niños que acuden a ellos.

ÍNDICE

| | |
|------------------------------|----|
| Resumen | 5 |
| Introducción | 7 |
| Marco teórico | 8 |
| Antecedentes | 19 |
| Planteamiento del problema | 21 |
| Pregunta de investigación | 21 |
| Justificación | 21 |
| Objetivos | 22 |
| Métodos | 22 |
| Consideraciones éticas | 23 |
| Plan de análisis estadístico | 23 |
| Descripción de variables | 24 |
| Resultados | 27 |
| Discusión | 34 |
| Conclusión | 35 |
| Limitación del estudio | 36 |
| Cronograma | 37 |
| Bibliografía | 38 |
| Anexos | 40 |

RESUMEN

Antecedentes: 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 MO o como consecuencia de una alteración secundaria. El objetivo del TCPH es el injerto para toda la vida de las células administradas, causando que algunos o todos los componentes del sistema hematopoyético del receptor deriven del injerto de CPH. Sin embargo este procedimiento puede presentar complicaciones como las infecciones que son consecuencia de la profunda y prolongada inmunosupresión y que muchas veces pueden llevar al paciente a un desenlace fatal.

Objetivo: Describir la incidencia, los agentes etiológicos involucrados, y el desenlace de los eventos infecciosos en los pacientes sometidos a TCPH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde agosto 2011 hasta marzo 2015.

Métodos: Estudio retrospectivo, analítico y longitudinal. Que incluirá a todos los pacientes que se sometieron a un TCPH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 1 de agosto de 2011 al mes de marzo de 2015. Para el análisis estadístico se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión, así como el cálculo de tasas de incidencia.

Resultados: Se estudiaron 33 pacientes con una media del tiempo de seguimiento de 14 meses, que registraron en total 147 eventos infecciones agrupados en 26 diagnósticos. El 40% (59) de los eventos infecciosos tuvieron un agente etiológico aislado. Que en su gran mayoría fueron bacterias en un 46%, virus 34%, hongos 15% y protozoos en un 5%. La mortalidad se describe en el 64% de los pacientes, y se dividió en causa infecciosa 52%, causa infecciosa asociada a otras comorbilidades como causa directa 10%, causa no relacionada con infección 14% y en el 5% de los casos se ignoró la causa de muerte ya que esta ocurrió en su domicilio.

Conclusiones: Las complicaciones infecciosas constituyen la principal causa de muerte directa en el paciente trasplantado, teniendo como diagnóstico más frecuente el choque séptico asociado a la falla orgánica múltiple. De ahí la

importancia de conocer los patógenos más comúnmente aislados, que en el caso de nuestra población fueron las bacterias sin dejar a un lado los agentes oportunistas que tienen mayor peso en esta población por la profunda y prolongada inmunosupresión a la que son expuestos.

Palabras Clave: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Enfermedad de injerto contra huésped. Infecciones.

INTRODUCCIÓN

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), tiene el programa de trasplante de órganos y tejidos más importante del país, uno de estos es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, (TCPH).

Este procedimiento terapéutico es útil en las enfermedades malignas para mejorar la supervivencia, pero también los síndromes de falla medular y las inmunodeficiencias primarias tienen en el TCPH una opción curativa del padecimiento.

Sin embargo en el TCPH se pueden presentar complicaciones como las infecciones que son consecuencia de la profunda y prolongada inmunosupresión y que muchas veces pueden llevar al paciente a un desenlace fatal. En este trabajo se pretende describir cada evento infeccioso presentado por los pacientes sometidos trasplante de médula ósea en el Hospital infantil de México desde agosto del 2011 que se reinició el programa de trasplantes hasta marzo del 2015, y en base a esto obtener conclusiones que permitan tomar medidas preventivas en los pacientes que a futuro se someterán a un TCPH.

MARCO TEÓRICO

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha convertido en las últimas décadas en una alternativa de tratamiento para un grupo cada vez mayor de enfermedades tanto benignas como malignas. ⁽¹⁾ Las células progenitoras hematopoyéticas o pluripotenciales (CPH) se definen como aquéllas capaces de auto renovarse y dar lugar a todas las líneas celulares sanguíneas. Son las responsables de la restauración completa y duradera de la hematopoyesis tras la realización de un trasplante. El 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 MO o como consecuencia de una alteración secundaria. ⁽²⁾ El objetivo del TCPH es el injerto para toda la vida de las células administradas, causando que algunos o todos los componentes del sistema hematopoyético del receptor deriven del injerto de CPH. Un injerto completo, se produce cuando el sistema hematopoyético del receptor es totalmente sustituido por el injerto de CPH. Este es el objetivo final de muchos protocolos de trasplante, especialmente para lograr la óptima actividad de injerto contra tumor en pacientes con enfermedad maligna. En algunos entornos clínicos, sin embargo, un estado de " quimerismo mezclado, " en la que los elementos del sistema linfohematopoyético tanto del donante y el receptor sobreviven, puede ser suficiente para curar la condición subyacente ⁽³⁾. El TCPH es autólogo (AUT) si las células progenitoras hematopoyéticas provienen del mismo paciente, o alogénico (ALO) si provienen de un donante HLA idéntico o parcialmente compatible; puede ser relacionado (donante familiar), singénico (de un donador genéticamente idéntico –hermano gemelo univitelino–) o no relacionado. Y se denomina trasplante haploidéntico al trasplante parcialmente histocompatible, al que se le realiza una depleción de células T, del donador. ⁽⁴⁾

La obtención de la células progenitoras hematopoyéticas es a partir de tres fuentes principales: Médula ósea (MO): Las células madre de la MO se obtienen mediante múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posteriores. El volumen aspirado de MO es entre 10-20 ml por Kg de peso del donador o receptor, dependiendo quien

sea más pequeño. Niños tan pequeños como de 4 meses, han sido en forma segura y exitosa donadores de MO. La dosis es de 2.5×10^8 células nucleadas por Kg de peso del receptor. La MO obtenida puede ser administrada inmediatamente al paciente por vía intravenosa o criopreservada para un uso posterior. El efecto secundario más frecuente que provoca la donación de MO es el dolor en las zonas de punción, que puede persistir por 24 horas o más y que se controla con analgésicos por vía oral, en la mayor parte del mundo, el empleo de este tipo de fuente es histórico. La segunda fuente es la sangre periférica; Las células progenitoras hematopoyéticas residen en la fracción mononuclear de la sangre periférica, en una concentración de sólo 1% a 10% de las encontradas en MO. Después de la mielosupresión inducida por quimioterapia y del uso de factores de crecimiento, se incrementa el número de progenitores hematopoyéticos en la circulación. La colección de gran número de células mononucleares de sangre periférica es posible gracias al desarrollo de procedimientos de aféresis. Las células trasplantadas de sangre periférica ofrecen ventajas sobre las de MO, lo que ha favorecido el rápido incremento en su uso. Estas ventajas incluyen su recolección rápida y a bajo costo, sin la necesidad de anestesia general; la posibilidad de realizar el procedimiento de manera ambulatoria; su utilización en pacientes con enfermedades que afectan la MO o con antecedente de radiación pélvica; reducción del periodo de citopenias después de la mieloablación, y menor frecuencia de complicaciones infecciosas. La tercera fuente la constituye el cordón umbilical. El uso del cordón umbilical (CU) como fuente de células progenitoras hematopoyéticas fue propuesto en 1982, por los doctores Edward A. Boyse, Hal E. Broxmeyer y Judith Bard, quienes consideraron que el CU podría contener células progenitoras, las cuales podían ser utilizadas para TCPH. Se realizó un entrenamiento especial entre los ginecoobstetras para una adecuada obtención de la muestras de sangre de CU, las cuales deberían tener un mínimo de contaminación y estar libres de bacterias. Durante este tiempo se crearon un gran número de bancos de cordón para la criopreservación de las células, en nitrógeno líquido. El primer trasplante de CU fue realizado en Francia en octubre de 1988 por el Dr. Gluckman et al., en un niño de 5 años de edad con anemia de Fanconi. La sangre de un CU HLA idéntico fue

recolectada en Durham, NC, por el Dr. Gordon Douglas, del New York University Medical Center, fue criopreservada en la Universidad de Indiana por el Dr. Broxmeyers y enviada a París donde el paciente recibió su régimen de acondicionamiento y el trasplante de células de CU. El paciente presentó injerto del donador, y desaparecieron las manifestaciones clínicas de la enfermedad hematológica que padecía. ⁽²⁾.

INDICACIONES PARA EL TCPH

Las principales indicaciones de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría incluyen;

1.- Enfermedades hematológicas benignas como son la anemia aplásica grave o la anemia de Fanconi, la primera es un ejemplo en el cual varios tratamientos están disponibles. El uso de corticoesteroides, andrógenos, globulina antilinfocito (GAL) y ciclosporina A (CsA), solos o en combinación, pueden producir remisión y en ocasiones la curación, sin embargo, aún cuando estos tratamientos sean exitosos existe un riesgo sustancial de mielodisplasia o leucemia aguda subsecuente, especialmente en niños. Además durante estos tratamientos se requiere apoyo transfusional intenso que compromete el éxito de un trasplante posterior. El TCPH alogénico es superior a todas estas alternativas terapéuticas, ya que ofrece con mayor frecuencia una recuperación hematológica persistente. ⁽⁵⁾ La anemia de Fanconi (anemia aplásica constitucional) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por malformaciones congénitas, falla medular y un alto riesgo de desarrollar leucemias agudas y otros tipos de tumores sólidos. ⁽⁶⁾ La Anemia de Blackfan-Diamond: El 20-30% de este tipo de anemia es resistente al tratamiento con esteroides o inmunosupresores y es en estos pacientes en los que está indicado la realización de un trasplante alogénico de un donante familiar HLA idéntico o de un no relacionado HLA idéntico. Talasemia mayor: En este grupo de pacientes existe indicación de efectuar un trasplante familiar HLA idéntico. El problema se plantea en elegir el mejor momento para realizarlo. En esta patología es preciso valorar minuciosamente el riesgo del TMO v monitorizar la función hepática del paciente (se ha evidenciado que existe una correlación entre mortalidad y lesiones

hepáticas previas). Anemia de células falciformes: Solo tendrían indicación de trasplante alogénico de un familiar HLA idéntico aquellos pacientes con sintomatología grave y que precisan un soporte transfusional intensivo.

2.- Neoplasias hematológicas como la Leucemia aguda linfoblástica (LAL). La cual puede ser curada con quimioterapia de primera línea en aproximadamente 80% de los casos. El trasplante autólogo no ha demostrado mejores resultados que los esquemas intensos de quimioterapia, en pacientes con LLA de alto riesgo en remisión. El papel del trasplante alogénico para paciente pediátricos con LLA ha sido tema de discusión, particularmente en primera remisión, pero si ha mostrado beneficio en pacientes con recaídas tempranas. El donador relacionado constituye la mejor fuente de CPH, de tal manera que cuando se planea un TCPH, lo primero es investigar a los hermanos del paciente. Leucemia aguda mieloblástica (LMA) El pronóstico de la LMA en niños ha mejorado significativamente en las últimas 2 décadas. Con el uso de quimioterapia intensa, actualmente es posible obtener remisión completa de la enfermedad en 80% a 90% de los casos, y 30% a 70% pueden ser curados si reciben quimioterapia de mantenimiento. El trasplante de donador relacionado en primera remisión permite alcanzar supervivencia prolongada en 45% a 64% de los casos, por lo que representa una muy buena opción para aquellos pacientes con LMA de alto riesgo, cuyas tasas de supervivencia sin TCPH son inferiores a estas cifras. Leucemia granulocítica crónica (LGC): De los trastornos mieloproliferativos, la LGC es la variante más común en niños, aunque representa sólo 1% a 3% de todas las leucemias que se presentan a esta edad. La incidencia estimada de Cr Ph+ en los pacientes pediátricos se ha reportado en menos de uno en 100,000 y es menos común en niños menores de 2 años comparados con otros grupos de edad. Las características clínicas moleculares, citogenéticas, morfológicas de esta enfermedad en los niños, son similares a las del adulto. Al igual que en adultos, el TCPH alogénico se ha considerado principalmente para aquellos pacientes con LGC Cr Ph+. Debe tenerse en cuenta que aun cuando se tenga un donador relacionado y a pesar de su potencial curativo, hay factores y riesgos para el procedimiento en este tipo de niños, por lo que cada paciente debe ser seleccionado adecuadamente.

3.-Linfomas Hodgkin y no Hodgkin El pronóstico para niños y adolescentes con Linfomas de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) es en general bueno. No así en aquellos pacientes con enfermedad avanzada, en los que fallan a la primera línea de tratamiento con quimioterapia y radioterapia o en quienes presentan enfermedad recurrente, particularmente si se trata de recaídas tempranas. Estos casos pueden verse beneficiados y tener una supervivencia libre de enfermedad prolongada con un trasplante autólogo. Este procedimiento se ha preferido históricamente sobre el trasplante alogénico, debido a la mayor facilidad para realizarlo y a las complicaciones inmunológicas que se presentan en el trasplante alogénico. En los últimos años, la introducción de los regímenes de baja intensidad y la disminución de la muerte relacionada al trasplante han permitido revalorar el trasplante alogénico en etapas avanzadas, considerando el efecto injerto contra tumor. En LNH, los factores de riesgo que predicen una mejor supervivencia son el tipo histológicos y el estado de la enfermedad. En el LH, el nivel de DHL pretrasplante representa un marcador de alto riesgo, siendo la supervivencia libre de evento de 42% vs. 0% en pacientes con DHL normal o alta, respectivamente.

4.- Tumores Sólidos: El tratamiento de los tumores sólidos con altas dosis de quimioterapia se basa en el llamado efecto dosis-intensidad de algunos agentes antineoplásicos. Para algunos tumores la efectividad de la quimioterapia es dependiente de la dosis aplicada, de modo que a mayor dosis, mayor efecto antitumoral. Sin embargo, la administración de los agentes quimioterápicos a dosis tumoricidas está limitada por la toxicidad que producen a nivel orgánico y fundamentalmente por su toxicidad sobre la hematopoyesis. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tiene en estas patologías la función de soporte celular para asegurar y acelerar la recuperación de la hematopoyesis tras las altas dosis de quimioterapia aplicadas con la intención de erradicar el tumor. El tumor a su vez debe de ser sensible a la quimioterapia y el trasplante debe de realizarse cuando existe control sistémico de la enfermedad, esto es cuando existe respuesta clínica completa o con muy buena respuesta parcial. Los tumores en los que más se ha utilizado el TCPH como medida terapéutica comprenden el neuroblastoma,

rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, y tumores cerebrales, cada uno con indicaciones específicas.⁽²⁾

5.- Inmunodeficiencias: Las inmunodeficiencias combinadas severas son un grupo heterogéneo de desórdenes congénitos letales de los linfocitos B y T que tienen como resultado la falla de los linfocitos T para responder ante mitógenos, células alogénicas y antígenos específicos, con deficiencia de las células B para producir anticuerpos específicos. La posibilidad de corregir los desórdenes inmunológicos letales, como las inmunodeficiencias combinadas severas y el síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) fue reportado por primera vez en 1968 por el grupo de Gatti y Bach, respectivamente. Estos logros fueron posibles gracias a que los donadores tenían antígenos de leucocitos humanos (HLA) idénticos. Con el transcurso del tiempo ha habido avances en el campo del TACPH que han beneficiado directamente a este grupo de padecimientos, permitiendo ofrecer una alternativa a la falta de donadores histocompatibles. Así, actualmente se realizan trasplantes con donador familiar parcialmente histocompatible, con donador no relacionado, y más recientemente, trasplantes haploidénticos relacionados o no relacionados con depleción selectiva de células T. Otras inmunodeficiencias en pediatría susceptibles a ser tratadas con TACPH son el síndrome de Chédiak-Higashi, la deficiencia de la adhesión de leucocitos, la inmunodeficiencia combinada, la enfermedad granulomatosa crónica, el síndrome proliferativo ligado al X y el síndrome de Grisseli. ⁽¹⁾

SELECCIÓN DEL DONANTE.

Para seleccionar a un donador En los casos en los que está indicado la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos deberá localizarse un donante que presente la misma identidad para el sistema HLA, que generalmente se trata de un hermano. En el caso de que no se disponga de éste, pueden contemplarse otras posibilidades como lo son la búsqueda de un donador no emparentado o de un donante familiar parcialmente histocompatible. La elección del donante estará en primer lugar en relación a su disponibilidad, pero también, debe de considerarse la

enfermedad de base y las condiciones del propio paciente valorándose la relación riesgo-beneficio. Los niños pueden ser utilizados como donadores familiares, siempre con el consentimiento de los padres. Todos los posibles donantes deben ser evaluados para determinar su estado general de salud y si suponen algún riesgo para la transmisión de enfermedades infecciosas al receptor. Se les debe realizar una historia clínica completa y la determinación de serologías de citomegalovirus (CMV), hepatitis A, B y C, virus herpes y virus de HIV. El proceso completo de selección de donantes incluye historia clínica completa, examen físico y revisión de registros médicos, que deben realizarse dentro de los 6 meses anteriores a la donación. Y antes de cada procedimiento de donación, el cribado debe repetirse o actualizarse. ⁽³⁾

SISTEMAS DE ACONDICIONAMIENTO

Con el fin de permitir que se genere la hematopoyesis a partir del donante en el receptor, un régimen de acondicionamiento debe ser aplicado antes de la infusión de las células madre. El objetivo principal del régimen de acondicionamiento es suprimir las células T del receptor que en última instancia podría mediar el rechazo del injerto. También se planteó la hipótesis de que los regímenes de acondicionamiento mieloablativos podrían eliminar con eficacia la enfermedad maligna residual. Para lograr estos objetivos, los regímenes convencionales han sido altamente mieloablativos, empleando la radiación corporal total (RCT) y altas dosis de quimioterapia (por ejemplo, busulfán, ciclofosfamida). En este contexto, las toxicidades graves a órganos y la neutropenia prolongada, relacionados con el régimen pueden contribuir a complicaciones infecciosas tempranas. ⁽⁷⁾

LAS COMPLICACIONES DEL TCPH

Las complicaciones tempranas incluyen: Enfermedad injerto contra hospedero: La EICH es la principal causa de morbimortalidad posterior al trasplante alogénico. Es un síndrome clínico derivado de la acción de las células inmunocompetentes del donador contra los tejidos del receptor. La incidencia de EICH grados II a IV es de 40%, pero puede variar desde 10% a 80% según los factores de riesgo. Asimismo, su incidencia varía dependiendo del tipo de trasplante, presentándose en 30% a

50% de los pacientes sometidos a un trasplante de donador relacionado HLA idéntico, y en 50% a 80% de los que reciben trasplante de un donador no relacionado. En 1996, Billingham formuló 3 requisitos necesarios para la presencia de EICH: 1. Células del donador inmunitariamente competentes. 2. Incapacidad del receptor de destruir o inactivar las células trasplantadas. 3. El receptor debe expresar antígenos que no están presentes en el donador, por lo cual son reconocidos como extraños. Los principales órganos blancos de la EICH son la piel, hígado e intestinos. Las manifestaciones más comunes se presentan en piel y se caracterizan por un exantema maculopapular eritematoso, confluyente que abarca palmas y plantas. El exantema puede ser asintomático, prurítico o doloroso, y típicamente inicia en zonas expuestas. La ictericia progresiva es la manifestación hepática más común. En estos casos, la fosfatasa alcalina es un marcador sensible, pudiéndose encontrar en valores hasta 20 veces mayores que los normales. A nivel intestinal, se puede manifestar como náusea, anorexia, dolor, sialorrea. En casos graves puede haber daño a la mucosa, con falla de la función intestinal que causa enteropatía perdedora de proteínas con hipoalbuminemia, hemorragia en las evacuaciones o íleo.

En cuanto a las complicaciones tardías en general, los pacientes con un seguimiento a largo plazo que sobreviven al TCPH conservan una excelente reserva orgánica y pueden incorporarse a las actividades cotidianas propias de la edad. Sin embargo, los esquemas de acondicionamiento que contemplan quimioterapia a altas dosis y radioterapia corporal total, conllevan complicaciones que pueden ocurrir inclusive años más tarde. Entre las complicaciones más graves, sin duda se encuentran las infecciones y la EICH, pero hay otras que deben considerarse en estos pacientes para realizar un diagnóstico temprano, ya que impactan en la morbilidad y mortalidad relacionadas con el TCPH. Las complicaciones se pueden dividir en agudas y crónicas, entre las cuales se encuentran complicaciones hemáticas, cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticas, pancreáticas, renales, metabólicas, neurológicas y pulmonares, cuyo tratamiento depende de cada caso (2).

INFECCIONES

La inmunosupresión de un paciente sometido a TCPH es multicausal: la enfermedad de base, los tratamientos previos al trasplante, el tipo de trasplante, el régimen condicionante pre TCPH, duración de la neutropenia, la profilaxis de la EICH, el desarrollo de EICH y su tratamiento.

El riesgo de infección se asocia al tipo de TCPH: es menor en el autólogo que en el alogénico, y mayor en el no relacionado y con depleción de linfocitos T. El TCPH de cordón umbilical se asocia con menor riesgo de enfermedad injerto versus huésped severa comparado con el TMO o de sangre periférica, pero con mayor riesgo de infecciones. ⁽⁴⁾ Los pacientes que recibieron TCPH con un producto de células madre de células T empobrecido pueden tener un menor riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), pero mayor riesgo de infección. Además de estos factores de riesgo, tanto la EICH como los medicamentos para prevenirla o tratarla ponen al niño en riesgo de infecciones. Por último, las infecciones siguientes al TCPH pueden clasificarse de acuerdo con los períodos de tiempo específicos después del trasplante. Estos períodos de tiempo incluyen el período pretrasplante, el período pre-injerto (0 a 1 mes), periodo pos injerto (1 a 3 meses), y el periodo postrasplante tardío (> 3 meses). Los niños y los adultos tienen defectos específicos en las defensas del huésped que varían durante estos períodos y predisponen a la infección. ⁽⁸⁾ (Anexo 1).

PRIMERA ETAPA (0-30 DÍAS) Durante los primeros treinta días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales: 1. La neutropenia prolongada. 2. Las mucositis secundarias al uso de agentes quimioterapéuticos y a la necesidad frecuente de accesos vasculares. En consecuencia, los gérmenes provenientes de la piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, en donde predominan las infecciones bacterianas y por *Candida* sp.

SEGUNDA ETAPA (30-100 DÍAS) El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune es observado tanto en receptores de trasplante autólogo como en alogénico. De manera característica en esta etapa las

infecciones bacterianas son menos comunes y citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus* sp. se constituyen como los principales patógenos.

TERCERA ETAPA (> 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 reticuloendotelial. Este deterioro es más grave en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como CMV, varicela zoster, virus Epstein-Barr, virus respiratorios y organismos encapsulados (*S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), entre los más frecuentes. Actualmente y como consecuencia del mejor conocimiento de las complicaciones infecciosas del trasplante se utiliza de manera generalizada profilaxis con aciclovir, fluconazol y trimetoprim/sulfametoxazol, con lo cual ha disminuido la frecuencia y gravedad de infecciones por herpes simple, *Candida* y *P. jirovecii*; por otro lado, el uso de ganciclovir como profilaxis o tratamiento anticipado han tenido un efecto similar en la frecuencia de enfermedad por citomegalovirus en el periodo temprano después del trasplante. A pesar de todos estos avances en la profilaxis y prevención de las infecciones de los receptores de trasplante de células hematopoyéticas, las complicaciones infecciosas continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. La evaluación y manejo adecuado de estos pacientes requiere del conocimiento de los múltiples factores que influyen en la etiología, manifestaciones y gravedad de los procesos infecciosos; y que se modifican continuamente con el avance en los procedimientos del trasplante.

Recientemente se han desarrollado diferentes regímenes de acondicionamiento no mieloablativos, con menor toxicidad; estos regímenes se asocian con menor frecuencia de mucositis y menor duración de la neutropenia, con una menor mortalidad temprana relacionada con el trasplante. El éxito de esta estrategia se basa en el potencial terapéutico de los efectos de la enfermedad injerto contra huésped. El uso de regímenes no mieloablativos parece asociarse con una menor frecuencia de infecciones bacterianas y por *Cándida* en la etapa temprana. Con el uso de células 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 acondicionante. Con frecuencia las células se manipulan ex vivo para disminuir la cantidad de células T, disminuyendo así el riesgo de EICH o se seleccionan precursores específicos como CD34+ con lo cual se disminuye la incidencia de recaída de la enfermedad neoplásica. Sin embargo, la depleción de células T tiene impacto en la reconstitución inmune e incrementa el riesgo de infección. ⁽⁹⁾

El TCPH es un recurso terapéutico de gran utilidad para pacientes pediátricos con diversos padecimientos benignos y malignos no curables por otros métodos. A pesar de que aún se acompaña de importantes riesgos y de una alta tasa de complicaciones, en Oncología Pediátrica este procedimiento ha permitido mejorar la supervivencia de pacientes de mal pronóstico y en muchos casos representa la única opción curativa, por lo que debe utilizarse siempre que ofrezca un mayor beneficio que el ofrecido por la terapia estándar. ⁽²⁾

ANTECEDENTES.

La historia del TCPH 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 células hematopoyéticas. Los trabajos realizados por Lorenz et al. en 1951, mostraron que era posible evitar la muerte de ratones sometidos a dosis letales de radiación, mediante la administración de células de MO de un ratón de la misma cepa, y en 1956 se demostró que esto era debido a la colonización de la MO del ratón receptor por las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) del donador. Los primeros TCPH en humanos fueron realizados por E. Donnall Thomas en 1957, quien realizó 6 trasplantes a pacientes con diversas patologías. Las CPH fueron obtenidas de costillas de cadáveres, costillas resecadas de pacientes durante cirugía y mediante la aspiración de crestas ilíacas de pacientes y de donadores sanos. Los resultados fueron pobres, ya que sólo se logró un injerto transitorio en 2 casos, sin embargo esta primera experiencia demostró que es posible administrar cantidades relativamente grandes de MO por vía intravenosa sin toxicidad. En 1959, Mathé logró llevar a cabo el primer trasplante alogénico, aunque el paciente falleció por múltiples complicaciones de lo que ahora conocemos como enfermedad injerto contra hospedero (EICH) crónica. En la década de los 60's, Mathé y Thomas intentaron infructuosamente realizar trasplantes alogénicos en pacientes con leucemia aguda usando radiación corporal total (RCT), con dosis de 400- 600cGy. Posteriormente, estudios en perros mostraron que se requerían dosis superiores a 800cGy para lograr una inmunosupresión suficiente, que permitiera que la MO alogénica se injertara. Un descubrimiento crítico en el desarrollo del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas fue el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos (HLA), descrito por Dausset y Payne. Este descubrimiento hizo posible la selección de donadores compatibles, que permitieran un injerto duradero sin el riesgo de EICH letal, y permitió además que en 1968, los grupos de Minneapolis y Milwaukee, en forma simultánea, llevaran a cabo los primeros trasplantes exitosos al utilizar MO alogénica de un donador HLA compatible, en niños con inmunodeficiencia grave, En marzo de 1969, el grupo de Seattle llevó a cabo con éxito, el primer trasplante HLA compatible en un paciente

leucémico, empleando RCT y ciclofosfamida (CFM) como esquema de acondicionamiento . Este mismo grupo publicó en 1972 los primeros 4 casos de anemia aplásica grave (AAG), tratados con trasplante de MO obtenida de donadores HLA idénticos, en los que se empleó CFM como única terapia de acondicionamiento, logrando que 2 de ellos fueran sobrevivientes a largo plazo. Estos estudios demostraron que los pacientes con AAG pueden ser trasplantados exitosamente, y que aquellos con leucemia aguda de mal pronóstico pueden ser curados con TCPH utilizando RCT y CFM. En México, la historia de los trasplantes de CPH inicia en el año de 1980 cuando el Dr. Ricardo Sosa y sus colaboradores llevaron a cabo el primer TCPH en el Instituto Nacional de la Nutrición, en la Ciudad de México. ⁽²⁾

En cuanto al estudio de las infecciones en los pacientes postrasplante en el 2013, Ashok Srinivasan y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo de cohorte, con duración de 20 años, que reunió a 759 pacientes, y se analizaron los factores epidemiológicos y de riesgo de infecciones bacterias, hongos e infecciones virales en niños después de un TCPH alogénico. La asociación entre las infecciones y factores de riesgo de interés en los periodos postrasplante de a 0 a 30 días, de 31 a 100 días y 101 días a 2 años postrasplante se evaluó mediante regresión logística. Se describen 243 donantes compatibles relacionados, 239 donantes compatibles no relacionados, y 176 trasplantes de donantes haploidénticos. El periodo de trasplante (0-30 días), el tipo de trasplante de sangre periférica, la presencia de enfermedad aguda de injerto contra huésped (31-100 días), y la EICH crónica (101-730 días), se asociaron con un mayor riesgo de infecciones bacterianas en los plazos respectivos. Pacientes con EICH aguda (31-100 días), EICH crónica en un periodo de (101-730), y el periodo postrasplante (101-730 días) se relacionaron con mayor riesgo de infecciones por hongos. ⁽¹⁰⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital infantil de México reinició en el año 2011, y el número de pacientes trasplantados ha ido creciendo cada año. Sin embargo no contamos con una descripción de los eventos infecciosos que estos pacientes han presentado desde su trasplante, a pesar de que las infecciones constituyen una de las dos complicaciones más frecuentes e importantes, que generan una estancia intrahospitalaria prolongada, elevan los costos del tratamiento y pueden perjudicar la supervivencia y calidad de vida, por lo que es de suma importancia documentar la etiología, evolución y desenlace de los eventos infecciosos que han presentado los pacientes sometidos a TCPH.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las infecciones que se presentan en los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el HIMFG en el periodo Agosto 2011-marzo 2015?

JUSTIFICACIÓN

El Hospital infantil de México Federico Gómez (HIMFG), tiene el programa de trasplante de órganos y tejidos más importante del país, incluyendo el TCPH, que ofrece una opción terapéutica, para muchos padecimientos graves, por lo que se debe mantener a la vanguardia para seguir ofreciendo un servicio de calidad a los pacientes, y se espera que al conocer mejor las complicaciones infecciosas a las que se enfrentan los pacientes, se obtengan conclusiones que nos ayuden a disminuir su incidencia.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir la incidencia de las infecciones en los pacientes postrasplantados de CPH en el HIMFG del periodo agosto 2011-Marzo 2015

Objetivos específicos

Describir la etiología microbiana de las infecciones en los pacientes en estado postrasplante de CPH en el HIMFG.

Conocer cuál fue el desenlace de los eventos de infección que presentaron los pacientes en estado postTCPH en el HIMFG en el periodo agosto 2011- Marzo 2015.

Reportar la mortalidad relacionada a los eventos infecciosos en pacientes postrasplante de CPH.

MÉTODOS

Diseño:

Retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico.

Muestra:

Se realizó un muestreo por conveniencia de casos consecutivos.

Periodo de estudio:

Agosto del 2011 a marzo del 2015

Sitio de estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Edad 1 mes a 18 años de edad
- Ambos sexos
- Antecedente de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con la información completa en el expediente clínico.

Procedimientos para la recolección de la información

Se solicitaron expedientes al archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez registrados dentro del programa de TCPH, en los que se haya llevado a cabo el trasplante durante el periodo comprendido entre agosto del 2011 a marzo del 2015 y se llena hoja de registro de datos. (Anexo 2).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se considera una investigación sin riesgo, ya que no se realizó ningún tipo de intervención ni modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en él. Se garantiza el anonimato y la confidencialidad de las personas.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva se utilizarán como medidas de tendencia central, dispersión y normalidad, calculando estimadores de media, desviación estándar, mínimo, máximo y error estándar. Para resumen de variables cualitativas se utilizarán porcentajes como medidas de resumen y determinar así la incidencia de infecciones en la muestra estudiada, el sitio de infección, la enfermedad de base, y el resto de las variables independientes en la población estudiada.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable | Unidad |
|----------------------|---|--|---------------------|--|
| Infecciones | Término clínico que indica la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno. | Infección documentada, clínicamente o por hallazgos de laboratorio. | Cualitativa Nominal | 1.- Fiebre sin foco 2.-NAC 3.-Neumonía nosocomial 4.-Gastroenteritis inf. 5.-Choque séptico 6.- IVU 7.-Infección de T. blandos 8.- Sepsis de la comunidad. 9. Sepsis nosocomial 10. Colitis neutropénica 11. Varicela 12. Bacteriemia corroborada. 13. Infección del CVC 14. Mucositis. 15. IVAS 16. Candidemia 17.Candidiasis diseminada 18. Candiduria 19. Fungomas 20. Otra inf. Por cándida. (esofagitis) 21.Aspergilosis pulmonar 22. Aspergilosis rinusinusual 23. Aspergilosis cerebral 24. Otra aspergilosis. 25. Fusariosis 26. Mucormicosis 27.Cistitis hemorrágica BK 28. Colitis hemorrágica ADV 29.Infección diseminada ADV 30. Influenza 31.CMV reactivación 32. EBV reactivación 33.Estomatitis / mucositis herpética 34. conjuntivitis bacteriana 35. Herpes Zóster 36. Neumonía por cándida. |
| Etiología Infecciosa | El aislamiento de un microorganismo causal específico | Se obtiene de las notas de infectología y los reportes de cultivos presentes en el expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0.- Ninguno 1.-E. coli 2.-S. Epidermidis 3.-Aspergillus 4.- CMV 5.-S. tiphy 6.-Virus BK 7.- Alcaligenes faecalis 8.- Blastocistys hominis 9.- Herpes virus |

| | | | | |
|---|--|--|-------------------------|---|
| | | | | 10.-Clostridium difficile 11.- Cándida 12.- VSR 13.- Influenza B 14.- Pseudomonas 15.- Bacilo gram neg (no especificado) 16.- S. pneumoniae 17.- E. faecium 18.-P. jiroveci 19.- E. histolytica 20.- Rhinovirus 21.- Achromobacter xylooxidans / Ralstonia picketti 22.- K. pneumoniae 23.- Parainfluenza 24.- Adenovirus 25.- S. mitis 26.- Mucorales. |
| Edad | Edad al momento del trasplante. | Se obtiene de nota del expediente | Cuantitativa discreta | Escala numérica |
| Sexo | Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres | Se definió como masculino o femenino | Cualitativa dicotómica | 1. Hombre 2. Mujer |
| Diagnóstico de base que requirió el TCPH | Patología del paciente que lo llevó a requerir el TCPH como medida terapéutica. | Enfermedad que actúa como indicación para el TCPH. | Cualitativa Nominal | 1. LLA recaída MO 2. LMA recaída MO 3. Neuroblastoma metastásico 4. Sarcoma de Ewing metastasico 5. Leucemia granulocítica crónica 6. Anemia aplásica. 7. Sx. mielodisplásico |
| Serologías pretrasplante 1.-Herpes simple 1 IgG 2.-Herpes simple 2 IgG 3.-Varicela IgG 4.-CMV IgG 5.-EBNA IgG 6.- Toxoplasma IgG 7.-Elisa VIH 8.-Hepatitis C IgG 9.-Ag-HBs | Análisis de sangre que permite comprobar la existencia de anticuerpos en sangre. | Presencia de valores positivos que indiquen presencia de anticuerpos para algún agente infeccioso. | Cualitativa dicotómica. | 0.- No reportado 1.- Positivo. 2.- Negativa |

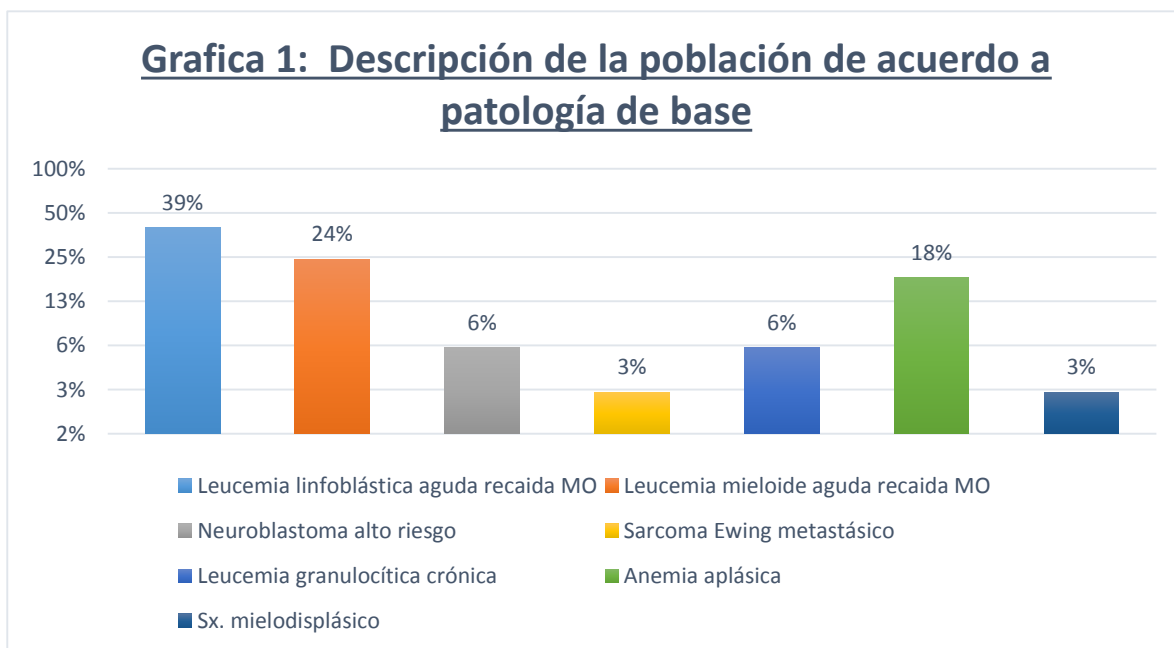
| | | | | |
|------------------------|--|---|------------------------|--|
| 10.-Anti Ag HBs | | | | |
| Tipo de Trasplante | Autólogo: si las células progenitoras hematopoyéticas provienen del mismo paciente. Alogénico si provienen de un donante; puede ser relacionado o no relacionado. 100% compatible. Haploidénticos, es decir donde el donador es compatible con el receptor sólo en un haplotipo HLA. Singénico: cuando el donador es un hermano gemelo 100% histocompatible. | Se obtendrán en base al expediente clínico. | Cualitativo Nominal. | 0.- No se especifica 1.-Autólogo 2.-Alógeno 3.-Haploidentico 4.- Singénico |
| Fuente del Trasplante | Lugar de donde se obtienen las células del donador. | Datos obtenidos del expediente | Cualitativo Nominal. | 1.- Sangre periférica 2.- Cordón umbilical 3.- Médula ósea. |
| Profilaxis contra EICH | Tratamiento médico con el fin de evitar aparición de EICH | Se definió como el uso o no de fármacos profilácticos. | Cualitativo dicotómico | 1.-Si 2.-No |
| Presencia de EICH | Síndrome clínico derivado de la acción de las células inmunocompetentes del donador contra los tejidos del receptor. | Se definió como la presencia de manifestaciones propias de la EICH. | Cualitativo dicotómica | 1.-Si 2.- No |
| Tiempo de seguimiento | Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la fecha de la última consulta | Obtenido del expediente clínico. | Cuantitativa discreta | Número de meses correspondientes. |
| Defunción | Fallecimiento en algún momento durante su seguimiento después TCPH | En base a lo establecido en expediente. | Cualitativa nominal | 1.-Si 2.- No |
| Causa de defunción | Causa principal de la muerte | En base a lo establecido en la nota de defunción. | Cualitativa nominal. | 0.- Se desconoce 1. Causa infecciosa 2.- Relacionada con la infección más otras comorbilidades. 3.- No relacionada con la infección |

RESULTADOS

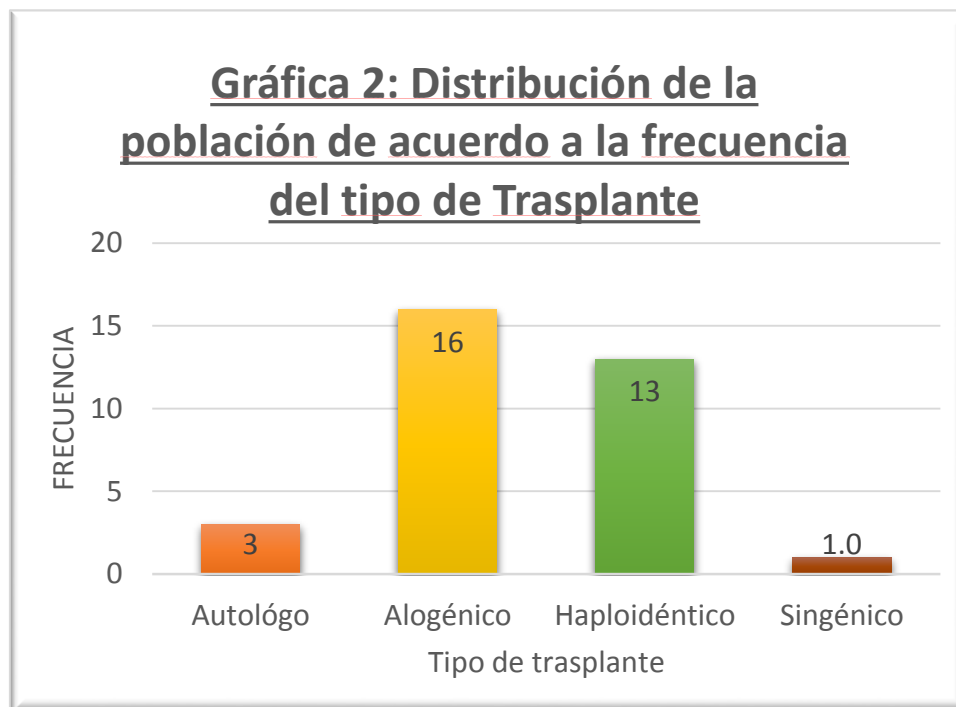
Descripción de la muestra:

Se recolectaron los datos de los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de agosto del 2011 a marzo del 2015, con un total de 36 pacientes trasplantados, de los cuáles se excluyeron 3 pacientes por no contar con la información completa en el expediente, quedando un total de 33 pacientes para el estudio. (n=33).

El género de la población de estudio consta de 58% hombres y 42% mujeres, con una relación de 1.3:1. La edad referida al momento del trasplante va de 1 año a 18 años, con una media de 10.3 y una muestra bimodal de 9 y 13. Los diagnósticos de base en los pacientes con TCPH se resumen en la gráfica 1.



El tipo de trasplante realizado con mayor frecuencia fue el alogénico con un **48% (16)**, de los casos, seguido del trasplante haploidéntico **39% (13)**, autólogo **9% (3)**, y singénico **3% (1)**. Grafica 2. La fuente del trasplante fue en el 97% de los casos de sangre periférica, y únicamente un solo paciente recibió un trasplante de cordón umbilical que constituye el 3% de los pacientes.



Donadores:

El 76% de los donadores fueron relacionados, y el parentesco más frecuente fueron los hermanos en un 42%, seguido de donador materno en el 42% de los pacientes. En cuanto a las serologías del donador se buscó intencionadamente la IgG de citomegalovirus, que solo se encontró en la tercera parte (11 pacientes) de la muestra total, de los cuales en el 72% se encontraba positiva.

Estado inmunológico pretrasplante

Tabla 1:

| SEROLOGÍAS | PACIENTES CON RESULTADOS POSITIVOS: |
|-------------------------|-------------------------------------|
| Herpes simple 1 IgG | 12 |
| Herpes simple 2 IgG | 0 |
| Varicela IgG | 9 |
| CMV IgG | 27 |
| EBNA IgG | 21 |
| ELISA VIH | 0 |
| Hepatitis C IgG | 0 |
| Hepatitis B Ag-HBs | 1 |
| Hepatitis B Anti-Ag HBs | 10 |
| IgG Anti-HBc | 1 |

En base a la tabla 1, podemos observar los pacientes que contaban con memoria inmunológica para los agentes etiológicos enlistados, y podemos observar en el caso de hepatitis B que 10 pacientes contaban con memoria inmunológica secundaria a vacunación, y un paciente presenta serologías compatibles con una infección crónica por hepatitis B.

Infecciones:

Todos los pacientes contaron con profilaxis anti-infecciosa días previos a la realización del trasplante, sin embargo se encuentran algunas diferencias en los medicamentos recibidos por los pacientes que se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2:

| DISTRIBUCIÓN DEL USO DE PROFILAXIS ANTI- INFECCIOSA | |
|--|--------------------|
| ANTIBIOTICO: | PORCENTAJE: |
| Cefepima | 88% |
| Ceftazidima | 6% |
| Aciclovir | 100% |
| Fluconazol | 97% |
| Trimetoprim-sulfametoaxol | 100% |
| Voriconazol | 3% |
| Ciprofloxacino | 6% |
| Vancomicina | 3% |
| Lamivudina | 3% |

El uso de vancomicina profiláctica en un caso fue secundaria, a un incidente reportado como una ruptura en la bolsa de infusión de las CPH, razón por la que se decidió utilizar este antibiótico. Y en el único caso del uso de lamivudina fue en un paciente con antecedente de infección crónica por hepatitis B. El resto se considera esquemas normalmente utilizados como profilácticos en pacientes como los de nuestro estudio.

De los 33 pacientes que entraron en el estudio, se registraron un total de 147 eventos infecciosos desde el trasplante hasta la fecha de su última consulta o de su fallecimiento. De los cuáles se identificó una etiología en 59 eventos infecciosos, que constituyen el 40% de los eventos. Al clasificar los agentes etiológicos se logró identificar la distribución de la siguiente manera. **(Gráfica 3)**

GRÁFICA 3: DISTRIBUCIÓN DE LA ETIOLOGÍA INFECCIOSA.

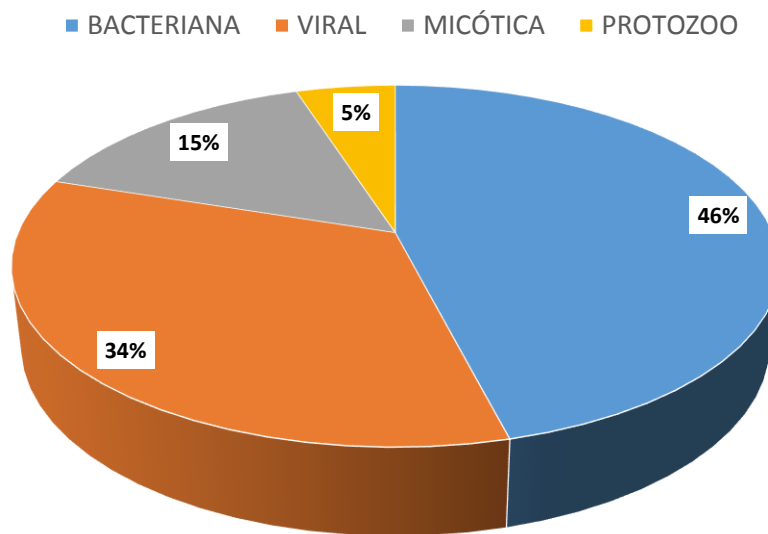


Tabla 3:

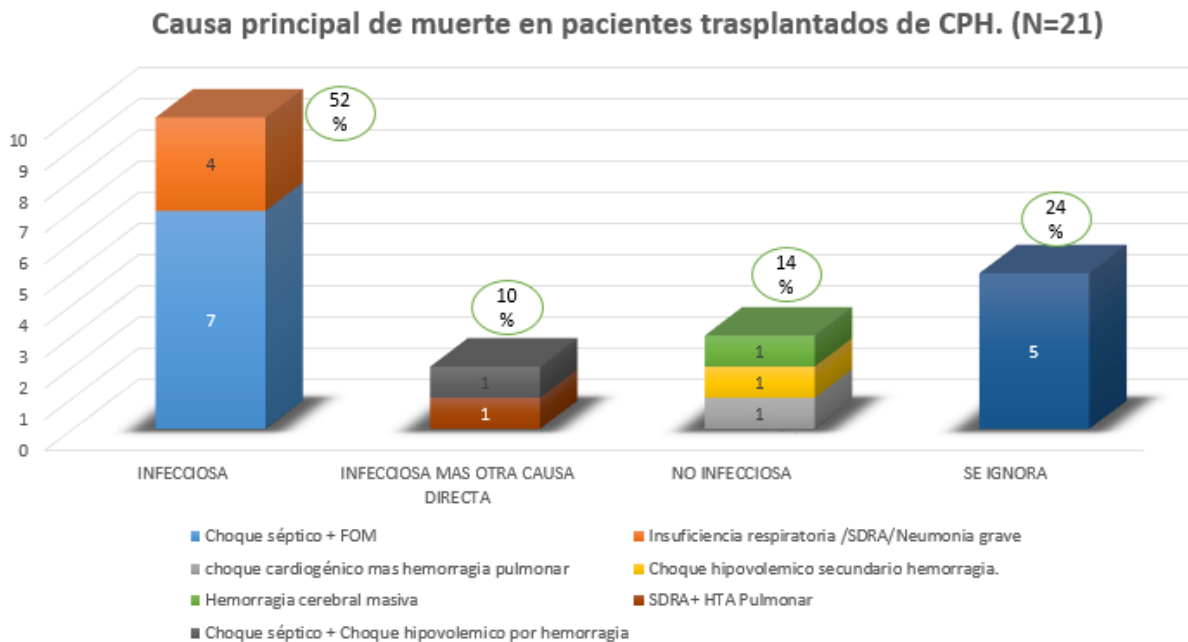
| DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS INFECCIOSOS AGRUPADOS POR DIAGNOSTICO EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS DE CPH (n=147) | | | | |
|--|--------------|------------------------------------|--|---|
| Diagnóstico o Evento infeccioso | No. de casos | % del total de infecciones (n=147) | % Aislamiento del agente por Diagnóstico | Agentes aislados (cultivos o exámenes de laboratorio). |
| Fiebre sin Foco | 19 | 12.9% | 0% | 0 |
| Neumonía adquirida en la comunidad | 12 | 8.1% | 33.33% | Parainfluenza, Influenza B, Virus sincitial respiratorio, rinovirus. |
| Neumonía nosocomial | 13 | 8.8% | 23% | P. jiroveci, BGN (No especificado), Influenza B. |
| Gastroenteritis | 19 | 12.9% | 52.6% | Clostridium difficile (5), Blastocystis hominis (2), Salmonella typhy, Entamoeba histolytica, Enterococcus faecium. |
| Colitis neutropenia | 4 | 2.7% | 25% | Escherichia coli |
| Sepsis de la comunidad | 3 | 2% | 0% | 0 |
| Sepsis nosocomial | 18 | 12.2% | 5.5% | Escherichia coli |
| Infección de piel y tejidos blandos | 3 | 2% | 0% | 0 |
| IVU | 1 | 0.7% | 0% | 0 |
| IVAS | 3 | 2% | 0% | 0 |
| Varicela | 2 | 1.4% | 0% | 0 (Diagnóstico clínico) |
| Conjuntivitis bacteriana | 2 | 1.4% | 0% | 0 |
| Herpes zóster | 1 | 0.7% | 100% | Herpes virus |
| Reactivación CMV | 3 | 2% | 100% | Citomegalovirus |
| Infección diseminada por ADV | 2 | 1.4% | 100% | Adenovirus |
| Mucormicosis | 1 | 0.7% | 100% | Mucor sp |
| Mucositis | 4 | 2.7% | 50% | Cándida albicans (Diagnóstico clínico). |
| Candidemia | 1 | 0.7% | 100% | Cándida (mananos +) |
| Esofagitis por cándida | 1 | 0.7% | 100% | Cándida sp. |
| Estomatitis por Herpes | 2 | 1.4% | 100% | Herpes virus |
| Aspergilosis pulmonar | 4 | 2.7% | 100% | Apergillus sp. |
| Cistitis hemorrágica BK | 7 | 4.7% | 100% | Virus BK (plasma y orina). |
| Bacteriemia corroborada | 3 | 2% | 100% | Enterococcus faecium (2), Klebsiella pneumoniae |
| Infección asociada a CVC | 12 | 8.1% | 100% | E.coli (2), S. Epidermidis (2), S. pneumoniae, E. faecium, Pseudomonas, BGN, Alcaligenes faecalis, Achromobacter xylooxidans, ralstonia picketti, Streptococcus mitis, Klebsiella pneumoniae. |
| Choque séptico | 7 | 4.7% | 28.5% | S. Epidermidis, Pseudomonas. |

Enfermedad injerto contra Hospedero.

Del total de pacientes trasplantados la enfermedad injerto contra huésped se encontró en el 73% de los pacientes, independientemente del tipo de presentación aguda o crónica. Y en cuanto al sitio de su presentación 63% presentaron EICH cutáneo, 33% EICH hepático, 21% EICH intestinal y 12% EICH pulmonar.

Mortalidad

A los pacientes trasplantados durante el periodo establecido se les dio un seguimiento hasta mayo del 2016, con una media del tiempo de seguimiento de 14 meses, el tiempo mínimo reportado fue de 1 mes, y el tiempo máximo de 45 meses. Se encontró una tasa de mortalidad del 64% (N=21).



DISCUSIÓN:

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 MO o como consecuencia de una alteración secundaria.

Este procedimiento terapéutico es útil en las enfermedades malignas para mejorar la supervivencia, pero también los síndromes de falla medular y las inmunodeficiencias primarias tienen en el TCPH una opción curativa del padecimiento. Sin embargo se pueden presentar complicaciones como las infecciones que son consecuencia de la profunda y prolongada inmunosupresión y que muchas veces pueden llevar al paciente a un desenlace fatal. En este trabajo se le dio seguimiento a los pacientes postrasplantados del Hospital Infantil de México durante el periodo de agosto 2011 a marzo del 2015. Se estudiaron 33 pacientes con una media del tiempo de seguimiento de 14 meses, que registraron en total 147 eventos infecciones, que se agruparon en 26 diagnósticos. Los diagnósticos más frecuentes fueron fiebre sin foco y gastroenteritis con 19 casos cada uno, seguidos por sepsis nosocomial con 18 casos, y los diagnósticos que únicamente reportaron un caso fueron incluyen: infección de vías urinarias, herpes zóster, mucormicosis, esofagitis por cándida y candidemia.

El 40% (59) de los eventos infecciosos tuvieron un agente etiológico aislado. Que en su gran mayoría fueron bacterias en un 46%, virus 34%, hongos 15% y protozoos en un 5%. La mortalidad se describe en el 64% de los pacientes, y se dividió en causa infecciosa 52%, causa infecciosa asociada a otras comorbilidades como causa directa 10%, causa no relacionada con infección 14% y en el 5% de los casos se ignoró la causa de muerte ya que esta ocurrió en su domicilio.

CONCLUSIÓN:

El Hospital Infantil de México reinició su programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el 2011, y cada año se ha incrementado exponencialmente el número de pacientes trasplantados, lo que supone un reto para la atención médica desde la preparación del trasplante hasta el seguimiento posterior. Estos pacientes son sometidos a una profunda y prolongada inmunosupresión que los predispone con facilidad a presentar complicaciones infecciosas graves. Como ya observamos la mortalidad se describe en el 64% de la población y como causa principal se describen las infecciones, que por dos vías principales; la primera constituida por el choque séptico que lleva a la falla orgánica múltiple y la segunda relacionada con neumonías graves que llevan a una insuficiencia respiratoria desencadenan el fatal desenlace.

De las infecciones en las que se aisló agente etiológico observamos que en su mayoría (46%) la etiología fue bacteriana, posteriormente viral, micótica y por último las infecciones causadas por protozoos. Los agentes en particular se enumeran en la tabla 3, donde se describe por diagnóstico que porcentaje tuvo aislamiento del microorganismo causal y se enlistan todos los microorganismos encontrados. Lo que es importante para saber a qué diagnósticos nos estamos enfrentando con mayor frecuencia y a qué agentes infecciosos. Ya que esta población es altamente susceptible a infectarse por patógenos oportunistas que difícilmente se presentan en un niño previamente sano, y que no debemos olvidar.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO:

La primera limitación es que la muestra estudiada no es una muestra representativa, y está sujeta a una escasa variabilidad en cuanto a las indicaciones del trasplante, donde se encuentran 2 indicaciones de TCPH, que solo se presentan en 1 ocasión a lo largo del estudio, así como la fuente del trasplante solo cuenta con un caso de trasplante de cordón. Otro punto importante es que el tiempo de seguimiento es relativamente corto y está limitado por el reinicio del programa de TCPH en el 2011.

Ya que nuestra institución sólo atiende pacientes pediátricos, el tiempo de seguimiento de los pacientes se verá limitado en el momento que estos alcancen la mayoría de edad y sean referidos a otra institución para su seguimiento.

En cuanto a los eventos infecciosos estudiados muchos no llegaron a un aislamiento del agente etiológico o se consideraron contaminación por el crecimiento de múltiples microorganismos, cuestión que depende del personal que toma los cultivos y que puede alterar la correcta integración de un diagnóstico.

El riesgo de que los pacientes trasplantados de CPH, presenten infecciones puede estudiarse en relación con la indicación del trasplante, la fuente, el esquema de acondicionamiento, la presencia de EICH, relación que no se incluyó en el estudio, ya que la variabilidad y el tamaño de la muestra era muy pobre, arrojando resultados no significativos, por lo que únicamente se limitó a describir las características de la muestra y los eventos infecciosos.

CRONOGRAMA:

| ACTIVIDAD | Mes / Año |
|--|---------------------------------|
| Selección del tema | Agosto 2014 |
| Diseño del estudio. | Septiembre 2014 |
| Presentación de anteproyecto | Octubre 2014 |
| Elaboración del Marco Teórico | Noviembre-Diciembre 2014 |
| Elaboración de Hoja recolección de datos | Febrero 2015 |
| Revisión de expedientes | Enero 2015-Enero 2016 |
| Elaboración de base de datos y análisis estadístico | Enero 2015- Febrero 2016 |
| Resultados preliminares | Febrero-Abril 2016 |
| Revisión final | Junio 2016 |

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Alberto Olaya-Vargas, Rocío Coronel-Moran, Roberto Rivera-Luna, Amalia Bravo-Lindoro, Yadira Bejar-Ramírez, Doris Lormendez-Jacome. **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría: Una alternativa de tratamiento en inmunodeficiencias primarias.** Revista de Investigación Clínica / Vol. 57, Núm. 2 / Marzo-Abril, 2005 / pp 324-332
- 2.- Félix Gaytán-Morales. **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría.** Gaceta Mexicana de Oncología. 2013;12(3):174-181.
- 3.- Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh. **Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective.** Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation.
- 4.- Rosana Jordán, Ernesto David Efrón. **Complicaciones infecciosas del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.** Vol VI Número 1, 2011.
- 5.- Vela OJ, García RE, Borbolla EJ. **Trasplante de Células Hematopoyéticas. Capítulo 9 Trasplante de Células de Cordón Umbilical.** México: Editorial Prado; 2008. p. 167-186.
- 6.- Vela OJ. **Trasplante de Células Progenitoras. Capítulo 20 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades benignas en pediatría.** México: Editorial Prado; 2008. 437-464
- 7.- *Kieren A Marr.* **Infections in hematopoietic stem cell transplant recipients.** Capítulo 74. Págs: 821-828.

8.- Marian G. Michaels, MD, MPH*, Michael Green, MD, MPH. **Infections in Pediatric Transplant Recipients: Not Just Small Adults.** Infect Dis Clin N Am 24 (2010) 307–318

9.- Angelina Villasís-Keever,* Juan Luis Mosqueda*. **Infecciones en trasplante de médula ósea. Villasís-Keever A, et al. Infecciones en trasplante de médula ósea.** / Vol. 57, Núm. 2 / Marzo-Abril, 2005 / pp 381-386.

10.- Ashok Srinivasan, Chong Wang, Deo K. Srivastava, Ken Burnette, Jerry L. Shenep, Wing Leung, Randall T. Hayden, **Timeline, Epidemiology, and Risk Factors for Bacterial, Fungal, and Viral Infections in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.** Biol Blood Marrow Transplant 19 (2013) 94e101

A. Paciente

Nombre: _____ Registro _____ Fecha de Nacimiento ___/___/___ Edad _____ Sexo: _____
 Fecha de ingreso por el evento infeccioso ___/___/___ Fecha término evento infeccioso ___/___/___
 Fecha de ingreso hospital ___/___/___ Fecha de egreso hospital ___/___/___ DEIH _____

B. Serologías Pretrasplante

Serologías (P=positivo, N=negativo): Herpes simple 1 IgG _____ Herpes simple 2 IgG _____ Varicela IgG _____ CMV IgG _____ EBNA-IgG _____
 Toxoplasma IgG _____ ELISA VIH: _____ Hepatitis C IgG _____ Hepatitis B: Ag-HBs _____ Anti-Ag-HBs _____ IgG Anti-HBc _____ STATUS CMV
 DONADOR (en caso de que aplique): IgG _____

C. Datos del trasplante

Diagnóstico de base: _____

Régimen de acondicionamiento: Fecha inicio acondicionamiento ___/___/___

Mieloablativo _____ Basado en radiación corporal total (RCT) _____ De intensidad reducida _____ Depleción de células T _____

QT: BUS _____ CFM _____ Etopósido _____ Melfalam _____ Fludarabina _____ Otro _____

Tipo de trasplante: Fecha del trasplante ___/___/___ y Fecha de injerto ___/___/___

Autólogo _____ Alogénico _____ Haploidéntico _____ Tipo de donador: Relacionado _____ NO relacionado _____ parentesco _____

Producto: Sangre periférica _____ cordón umbilical _____ MO _____ Cels CD34+ _____ x10⁶/kg

C. Profilaxis anti-infecciosa actual

Aciclovir _____ Fluconazol _____ Voriconazol _____ TMP/SMX _____ Lamivudina _____ Otro _____

D. Enfermedad Injeto Contra Hospedero (EICH)

Profilaxis (Si/no): _____ Esquema profilaxis: Metotrexate _____ Ciclosporina A _____ MMF _____ Esteroides _____ Tacrolimus _____

Actualmente presenta EICH:

| EICH | No | Si | Grado | Fecha diagnóstico | Forma de diagnóstico |
|------------|----|----|-------|-------------------|----------------------|
| Cutáneo | | | | | |
| Hepático | | | | | |
| Intestinal | | | | | |
| Pulmonar | | | | | |

Tratamiento: Esteroides _____ Ciclosporina A _____ Metotrexate _____ Micofenolato _____ Rituximab _____ Infliximab _____ Tacrolimus _____ Sirolimus _____

Etanercept _____ Otro _____

E. Eventos Infecciosos

Evento infeccioso (Código) _____ Fecha en que se integra el diagnóstico infeccioso ___/___/___ Fecha resolución Dx infeccioso ___/___/___

Más de 1 evento infeccioso por hospitalización (No_0, Si=1): _____

Evento infeccioso (Código) _____ Fecha en que se integra el diagnóstico infeccioso ___/___/___ Fecha resolución Dx infeccioso ___/___/___

Evento infeccioso (Código) _____ Fecha en que se integra el diagnóstico infeccioso ___/___/___ Fecha resolución Dx infeccioso ___/___/___

Evento infeccioso (Código) _____ Fecha en que se integra el diagnóstico infeccioso ___/___/___ Fecha resolución Dx infeccioso ___/___/___

Diagnóstico infeccioso: 1=Fiebre sin foco, 2=neumonía adquirida en la comunidad 3=Neumonía nosocomial, 4= gastroenteritis infecciosa, 5=choque séptico, 6=IVU, 7=Infección de piel y tejidos blandos, 8= Sepsis de la comunidad 9= Sepsis nosocomial 10= colitis neutropénica, 11=Varicela, 12=Bacteriemia corroborada, 13=Infección asociada a CVC, 14=Mucositis, 15=IVAS, 16=Candidemia, 17=Candidiasis diseminada, 18=Candiduria, 19=Fungomas, 20=Otra infección por Candida (especificar) _____ 21=Aspergilosis pulmonar, 22=Aspergilosis rinosinusal, 23=Aspergilosis cerebral, 24=Otra Aspergilosis (especificar) _____ 25=Fusariosis, 26=Mucormicosis, 27=Cistitis hemorrágica por virus BK, 28=Colitis hemorrágica por ADV, 29=Infección diseminada por Adenovirus, 30=Influenza, 31=Reactivación CMV, 32=Reactivación EBV, 33=Otro

| Antibiótico | Fecha inicio | Fecha término | Duración (días) |
|-------------|--------------|---------------|-----------------|
| | ___/___/___ | ___/___/___ | |
| | ___/___/___ | ___/___/___ | |
| | ___/___/___ | ___/___/___ | |
| | ___/___/___ | ___/___/___ | |
| | ___/___/___ | ___/___/___ | |
| | ___/___/___ | ___/___/___ | |

F. Estudios de gabinete al ingreso

| Fecha | Hb | Leucos | Seg(%) | Linf(%) | Mon(%) | RAN | plq |
|-------|----|--------|--------|---------|--------|-----|-----|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| Galactomananos | | Manano Candida | | CMV | | | EBV | | | Virus BK | | | Adenovirus | | |
|----------------|--------|----------------|--------|-------|---------------|--------------|-------|---------------|--------------|----------|---------------|--------------|------------|---------------|--------------|
| Fecha | Result | Fecha | Result | Fecha | S.Perf Result | Plama Result | Fecha | S.Perf Result | Plama Result | Fecha | Plasma Result | Orina Result | Fecha | Plasma Result | Heces Result |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Estudio de imagen sugerente de infección (0=No, 1=Si) ____ Fecha ___/___/___ Estudio: _____ Resultado _____

E. Cultivos, Microorganismos y Susceptibilidades

| # Cultivo | Tipo de muestra* | Fecha Toma | Microorganismo |
|-----------|------------------|-------------|----------------|
| 1. | | ___/___/___ | |
| 2. | | ___/___/___ | |
| 3. | | ___/___/___ | |
| 4. | | ___/___/___ | |
| 5. | | ___/___/___ | |

Tipo de muestra: 1=Hemocultivo periférico, 2=Hemocultivo central, 3=Urocultivo por chorro medio, 4= Urocultivo por sonda, 5= Urocultivo por bolsa colectora, 6=Aspirado endotraqueal, 7=Expectoración, 8=Punción-aspiración, 9=Drenaje de absceso, 10=coprocultivo, 12=Punta de catéter, 13=Líquido pleural, 14=LCR, 15=cistostomía, 16=Lavado bronquio-alveolar, 17=líquido de ventriculostomía, 18=otro

Microorganismos Gram Positivos

| Microorganismo* | AM | ST1000 | GM500 | CTX | CRO | Pe | CIP | CM | SFOX | E | GM | LEVO | LNZ | MXF | FT | OXA | QDA | RA | TE | TGC | STX | VA | |
|-----------------|----|--------|-------|-----|-----|----|-----|----|------|---|----|------|-----|-----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|----|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Microorganismos Gram Negativos

| Microorganismo* | AM | AMS | BLEE | FEP | CAZ | CRO | CIP | ETP | GM | IMP | MEM | MXF | FT | TZP | TGC | TM | SXT | COLISTINA | |
|-----------------|----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----------|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*Usar - S- Sensible; I - Intermedio; R - Resistente; NR - No Realizado

Biopsia/Estudio de patología (0=No, 1=Si) ____ Fecha ___/___/___ Estudio: _____ Resultado _____

F. Desenlace y complicaciones

Infección clínicamente documentada (0=No, 1= Si) _____ Infección microbiológicamente documentada (0=No, 1= Si) _____

Fiebre no explicada (0=No, 1= Si) _____

| COMPLICACIONES | SI |
|---|----|
| Admisión a UTIP | |
| Choque séptico | |
| Muerte | |
| Mortalidad relacionada a la infección | |
| Mortalidad por cualquier causa en los 30 días posteriores | |
| Recaída de proceso infeccioso documentado en los 7 días posteriores | |
| Evento adverso a medicamento | |

Fecha de muerte ___/___/___ Causa directa de la muerte: _____

Tabla de Abreviaciones de Antimicrobianos Gram Positivos: AM: amikacina, ST1000: resistencia de alto nivel de estreptomicina, GM500: resistencia de alto nivel de gentamicina, CTX: cefotaxima, CRO: ceftriaxona, Pe: Penicilina, CIP: ciprofloxacina, CM: clindamicina, SFOX: cefoxitina, E: eritromicina, GM: gentamicina, LEVO: levofloxacino, LNZ: linezolid, MXF: moxifloxacino, FT: nitrofurantoína, OXA: oxacilina, QDA: quinupristina y dalfopristina, RA: Rifampicina, TE: tetraciclina, TGC: tigeciclina, STX: trimethoprim/sulfametoxazol, VA: vancomicina.

Tabla de Abreviaciones de Antimicrobianos Gram Negativos: AM: amikacina, AMS: ampicilina/sulbactam, BLEE: betalactamasa + ó -, FEP: cefepima, CAZ: ceftazidima, CRO: ceftriaxona, CIP: ciprofloxacina, ETP: ertapenem, GM: gentamicina, IMP: imipenem, MEM: meropenem, MXF: moxifloxacino, FT: nitrofurantoína, TZP: Piperacilina/tazobactam, TGC: tigeciclina, TM: tobramicina, STX: trimethoprim/sulfametoxazol, COLISTINA: polimixina E.