



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Epidemiología, factores de riesgo y
desenlaces en pacientes pediátricos
receptores de Trasplante de Células
Hematopoyéticas

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Pedro Arturo Mejía Rosales

Residente de Infectología
Pediátrica

TUTORA:

Dra. Martha J. Avilés Robles

Jefa del Servicio de Infectología Pediátrica HIMFG



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.

DECLARATORIAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. MARTHA J. AVILÉS ROBLES
JEFA DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
HIMFG Y DIRECTORA DE TESIS



DR. PEDRO ARTURO MEJÍA ROSALES
RESIDENTE DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

Índice

Antecedentes	2
Marco teórico.....	6
Planteamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación	13
Justificación.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivos	14
General	14
Específicos.....	14
Métodos	14
Plan de análisis estadístico.....	16
Descripción de variables	17
Resultados del estudio.....	18
Discusión	37
Conclusión	41
Cronograma de actividades	42
Referencias bibliográficas	42
Limitación del estudio.....	46
Anexos	47

Antecedentes

El mundo de la medicina se encuentra siempre en constante movimiento. Los métodos diagnósticos y tratamientos que un día pueden ser novedosos se convierten en obsoletos al día siguiente y esto no puede ser más cierto en el campo de la oncología. Actualmente las opciones terapéuticas son tan amplias y complejas, que el pronóstico de éstos pacientes, particularmente pediátricos, ha mejorado bastante.

Entre estos avances revolucionarios se encuentra el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que en pocas palabras se refiere a la transferencia al individuo enfermo de células progenitoras hematopoyéticas, ya sean propias o ajenas, con el objetivo de que el sistema hematopoyético del donador reemplace al del receptor, otorgándole el beneficio de que la médula, previamente afectada por la enfermedad de base, recupere sus funciones de hematopoyesis.

El primer trasplante de médula ósea exitoso fue realizado en 1968 ¹, justo después de que el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) fuera descubierto. Los médicos pioneros en esta técnica fueron los doctores Fritz Bach y Robert Good, los cuales trasplantaron a dos niños con inmunodeficiencias primarias (Síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencia combinada severa ligada a X) con células de médula ósea con CMH idénticos de donadores relacionados, en estos casos hermanos de los mismos pacientes^{1,2}. Los años siguientes fueron seguidos de una mezcla entre otros casos exitosos y muchos fracasos, esto debido a que la disponibilidad de donadores relacionados con CMH compatibles era escasa. En 1977 el primer reporte de los desenlaces del trasplante de médula ósea mencionaba que sólo 14 de 69 pacientes se encontraban vivos y con injertos funcionales. Hasta 1980 sólo se podía usar médula ósea no fraccionada con CMH idéntico, esto debido a la alta letalidad de la Enfermedad de Injerto Contra Hospedero (EICH) desencadenada en casos donde los donadores no fueran compatibles. ³

Desde entonces el campo de estudio en trasplantes de células hematopoyéticas ha avanzado a pasos agigantados. Ahora no sólo se realiza a los pacientes con inmunodeficiencias primarias, sino que también se ha convertido en una opción terapéutica para pacientes con cáncer ya que las células progenitoras hematopoyéticas poseen propiedades biológicas únicas, entre las que se incluyen autoregeneración, migración direccional, diferenciación y efectos moduladores sobre otras células. En estos pacientes la hematopoyesis, así como los leucocitos se encuentran absolutamente o parcialmente dañados, ya sea por las mismas células malignas o por el uso de dosis altas de quimioterapéuticos. Al ser trasplantados y al lograrse el injerto de las células progenitoras hematopoyéticas dan pie a la producción de nuevas células sanguíneas especializadas. 4

Ahora bien, como todo gran avance en la medicina el TCPH no se encuentra carente de riesgos ya que, si bien la EICH es una complicación de preocupación para el paciente, sus familiares y médicos, en los últimos años las infecciones como causa de morbimortalidad han ido ganando terreno. Independientemente del grado de compatibilidad del injerto, es necesario que el receptor reciba un esquema de mielosupresión agresivo previo al trasplante, para lograr erradicar rastros de la médula del receptor. Al mismo tiempo posterior a la fecha del trasplante se continúa con esquema de inmunosupresión, con el fin de evitar el desarrollo de una posible EICH. Son éstas las razones por las cuales éstos pacientes experimentan neutropenia y deben de ser considerados como pacientes inmunocomprometidos. El efecto inmunosupresor del trasplante, así como las alteraciones en el sistema inmune celular y humoral, secundario a sus patologías de base, llámese cáncer, inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune, los hace extremadamente vulnerables a un sinnúmero de infecciones de todo tipo: Bacterianas, virales y fúngicas. Y esto no está limitado a los patógenos comunes, sino que éstos pacientes pueden ser afectados además por agentes oportunistas, aquéllas provocadas por agentes que por lo general pueden estar distribuidos en la naturaleza o incluso colonizando el cuerpo humano. En un paciente inmunocompetente éstos agentes oportunistas pueden ser contenidos por un sistema inmunológico en adecuado

funcionamiento, sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos son capaces de invadir y por ende causar infección y enfermedad al sujeto en cuestión ⁵

Otro factor que puede influir en el desarrollo de infecciones es la ruptura de las barreras mucosas por la terapia con quimioterapia, así como de la barrera cutánea por la invasión provocada por multipunciones o instalación de catéteres intravenosos ⁶. El hecho de que éstos pacientes se encuentran expuestos a un ambiente hospitalario de manera constante los hace por lo mismo proclives a contraer además infecciones de origen nosocomial, como consecuencia de la administración de antibióticos y quimioterapias previas provocan alteraciones en la microbiota y por lo tanto disbiosis.

Como ya se mencionó sólo las bacterias pueden ser causantes de infecciones en estos pacientes. También los hongos tales como *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium* entre otros pueden ser causantes de infecciones graves. ⁷ Los virus son también causas importantes de infección en inmunocomprometidos y éstos pacientes no son la excepción. Entre los agentes virales más descritos en pacientes postrasplantados de células hematopoyéticas se encuentran los virus respiratorios tales como influenza, parainfluenza, Virus Sincicial Respiratorio (VSR), adenovirus, rinovirus y metapneumovirus.

Es por lo anterior que el manejo de las complicaciones infecciosas en pacientes postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas requiere de un manejo integral y un abordaje completo. El identificar no sólo qué tipo de infecciones presentan éstos pacientes no es suficiente, es necesario dilucidar en el por qué, los factores de riesgo que lo desencadenaron y qué estrategias se pueden desarrollar para evitar futuros eventos.

En nuestro Instituto, el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), cuenta con un programa activo de TTCPH en pacientes pediátricos desde agosto del 2011. Siendo un programa reciente, el conocer los factores asociados a la presencia de infecciones, así como su comportamiento es de extremada importancia ya que con dicho conocimiento será posible diseñar medidas y estrategias de prevención y

seguimiento que logren impactar en la sobrevida y permitan reducir las tasas de morbimortalidad en estos pacientes.

Si bien el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ha sido realizado desde aquel año de 1968, la información concerniente al tema de infecciones en estos pacientes y específicamente en la población pediátrica aún es escasa. Más aún, en nuestro país es un área relativamente nueva. En febrero del 2019 el departamento de Infectología Pediátrica del HIMFG publicó la tesis titulada “Factores asociados a Complicaciones Infecciosas en Pacientes Pediátricos con trasplante de células Progenitoras Hematopoyéticas” (Ryvadeneyra G; Avilés M. 2019)⁷, el cual pretendía describir los factores asociados a infección en pacientes pediátricos post TCPH, que abarcara pacientes pediátricos trasplantados en nuestro Instituto del período de Agosto 2011 a Diciembre 2017. En este se encontró que la mayoría de los procesos infecciosos fueron catalogados como fiebre de origen desconocido y la sepsis nosocomial fue el proceso infeccioso más frecuente. Los bacilos Gram negativos fueron los causantes en un 80% de las infecciones bacterianas. La incidencia de reactivación de agentes virales como Citomegalovirus (CMV) y Virus BK es relativamente baja, mientras que la presencia de EICH hepático incrementa 3.1 veces el riesgo de infección viral.

Dicho estudio ha ayudado en gran manera a introducirnos al panorama de las infecciones en pacientes post TCPH en una población pediátrica local, pero ante lo ya comentado, viendo cómo el mundo de los trasplantes continúa avanzando día a día, es de nuestro interés Continuar, actualizar y ampliar dicho estudio, retomando desde el 2014 e incluir a los pacientes trasplantados desde entonces.

Marco teórico

El trasplante de células Progenitoras hematopoyéticas (TCPH) Puede ser definido como la transferencia de Células Progenitoras hematopoyéticas (CPH), ya sea de un individuo a otro (trasplante alogénico), o el transferir células previamente cosechadas del mismo individuo (trasplante autólogo), después de un ser adecuadamente procesadas. La meta del TCPH es el injerto de por vida de las células administradas, resultando que algunas o todas las líneas linfohematopoyéticas provengan del injerto de células progenitoras hematopoyéticas trasplantadas. Un injerto completo ocurre cuando el sistema linfohematopoyético del receptor es completamente reemplazado por la progenie de las células progenitoras hematopoyéticas del injerto. Ésta es la meta de varios protocolos de TCPH, con el fin de lograr una óptima actividad contra Enfermedad de Injerto contra Hospedero (EICH) en pacientes con malignidad. Sin embargo en algunas ocasiones se presenta un estado de quimerismo “mixto”, donde se detecta la supervivencia de elementos tanto del sistema linfohematopoyético del donador como del receptor, sin embargo en ocasiones dicha situación puede ser suficiente para la erradicación de la condición subyacente. 9

El trasplante alogénico puede mejorar el pronóstico en una gran variedad de padecimientos, entre los que se encuentran: leucemia, linfomas, desórdenes mieloproliferativos, mielodisplásicos, inmunodeficiencias congénitas, así como hemoglobinopatías¹⁵. Dentro de los trasplantes alogénicos encontramos los denominados trasplantes haploidénticos, los cuáles si bien son de donadores relacionados al paciente, su compatibilidad no es completa. Éstos se han usado en pacientes con inmunodeficiencias primarias ¹¹

El trasplante Autólogo también ha sido usado en síndromes neoplásicos y enfermedades autoinmunes ¹². Tiene la ventaja de que en este tipo particular de trasplante la EICH en teoría no debería de presentarse posterior al procedimiento, siendo las células injertadas del mismo sujeto.

Si bien originalmente las únicas fuentes de obtención de las células progenitoras hematopoyéticas eran la médula ósea de hermanos/as de los pacientes CMH compatibles, en las últimas décadas se ha logrado ampliar la búsqueda de posibles candidatos., logrando encontrar compatibilidad no sólo en familiares, sino que mediante el apoyo de organizaciones internacionales se han creado programas cuya misión es el encontrar potenciales donadores CMH compatibles con los del paciente. ⁹

La obtención de células directamente de la médula ósea tenía el inconveniente de que la técnica es invasiva e incómoda para el donador. Hace más de 15 años se demostró que la movilización periférica de células progenitoras hematopoyéticas mediante factores estimulantes de colonias de granulocitos y el posterior trasplante e injerto tiene la ventaja de proveer una fuente celular confiable y una mejor recuperación mielógena, lo cual se traduce en menos infecciones. ¹³. Sin embargo, tienen la desventaja de mayor riesgo para el desarrollo de EICH crónico. ¹⁴

Nuevas terapias de regímenes inmunosupresores para la preparación previa al injerto han sido desarrolladas, como la añadidura de agentes depletors de células T como globulina antitimocito, terapias no ablativas o dosis bajas de radiación corporal total se han asociado con una mortalidad reducida, así como disminución en la tasa de recaídas. (45 ISA)

Para los pacientes sometidos a TPCPH las principales causas de morbilidad y mortalidad son la recaída de la enfermedad de base, EICH agudo, toxicidad provocada por el régimen de acondicionamiento, falla al injerto y por supuesto infecciones. (49 IDSA).

Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes del TPCPH. El riesgo de desarrollar una infección no es algo sencillo de determinar. Entran en juego diversos factores, tales como exposición a los patógenos la virulencia de dichos patógenos, el daño tisular y la disfunción orgánica secundaria a peste y el más importante de todos: la capacidad del sistema inmunitario para contrarrestar éstas amenazas. Debido a que posterior al trasplante el sistema del paciente aún se encuentra abatido y aún no ha injertado, la recuperación medular es paulatina y de

manera tradicional el riesgo para infecciones se ha dividido en períodos de tiempo, dependiendo en cuantos días han transcurrido posterior al trasplante. Son los siguientes:

Tres fases de infecciones oportunistas:

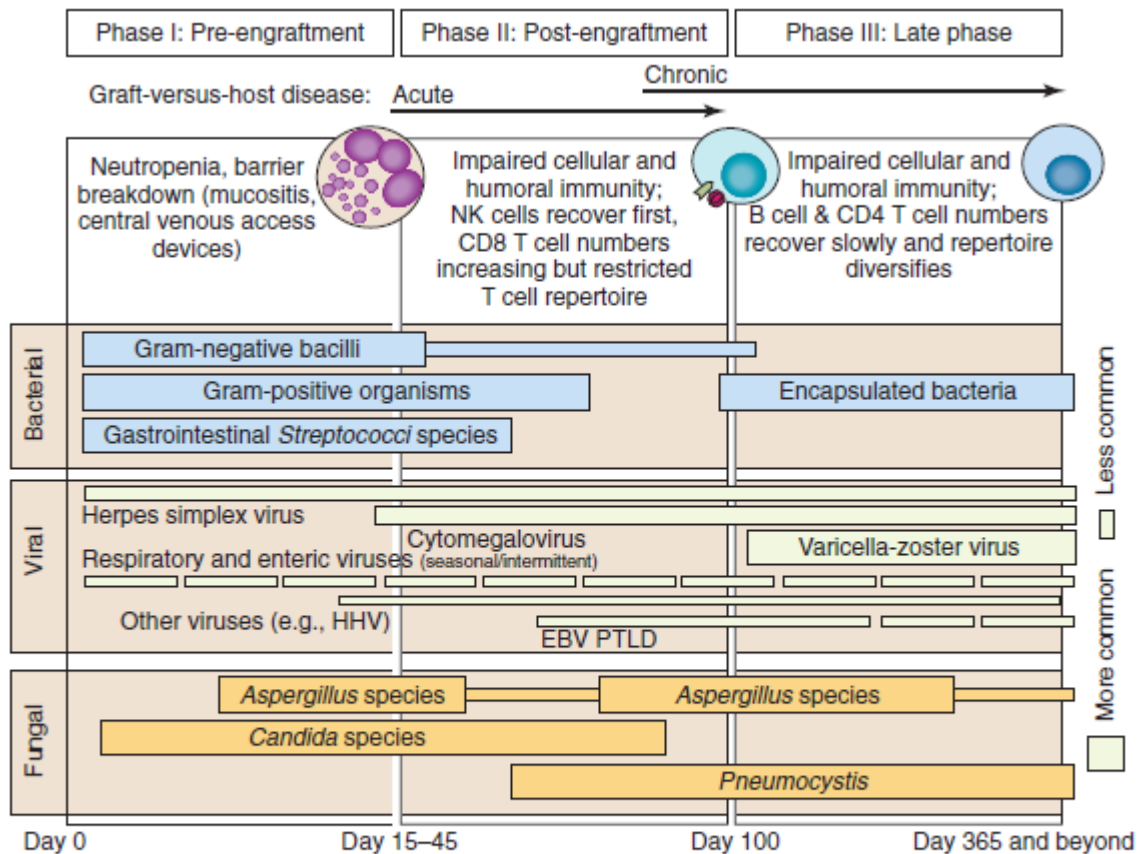


FIG. 69.1 The phases of opportunistic infections after allogeneic HSCT. EBV, Epstein-Barr virus; HHV, human herpesvirus; NK, natural killer; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disease. (From Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-238.)

Cherry et al. Chapter 69 Opportunistic Infections in Hematopoietic Stem Cell transplantation. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Eight Edition. Elsevier. 2019: China

Preinjerto: <30 días: El riesgo de infección en este período se atribuye a la neutropenia, la ruptura de mucosas con la subsecuente translocación bacteriana y la Enfermedad Injerto contra Hospedero aguda que lleva a mayor invasión microbiana e inmunosupresión. Los pacientes que recibieron acondicionamiento Mieloablatoivo son más vulnerables puesto que suelen tener mayores períodos de neutropenia y daño en mucosas. La mayoría de las infecciones en esta etapa son

mono microbianas y por lo general resultado de patógenos bacterianos. Los organismos más aislados incluyen estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus* spp; *S. aureus* o bacilos Gram negativos. El sitio de entrada de estos organismos es por accesos vasculares centrales o translocación bacteriana por medio de barreras mucosas. Daño en la mucosa oral predispone a infección por estreptococos del grupo Viridans, pero no se limita sólo a éstos. Otra infección frecuente es gastroenteritis por *C. difficile* como consecuencia de factores como quimioterapia y administración de antibióticos ¹⁶

Enfermedad fúngica invasiva, provocada tanto por hongos levaduriformes como filamentosos, también puede estar presente en este período. Los más comunes son *Candida* y *Aspergillus* spp.¹⁶. En cuanto a agentes virales, los más comunes incluyen Citomegalovirus (CMV), herpes virus, adenovirus, virus BK, virus respiratorios y gastrointestinales. CMV es la infección viral más común en el período posttrasplante. La profilaxis antiviral en este caso es limitada dada la toxicidad asociada con las opciones actuales, a diferencia de aquella profilaxis con Aciclovir administrada para los virus de la familia herpes virus, la cual suele administrarse durante el primer año posttrasplante. ¹⁷ Otros tipos de herpes virus, como Epstein Barr Virus (EBV), Virus del herpes humano tipo 6 y 7 (HHV6 y HHV7), así como virus herpes asociado a Sarcoma de Kaposi también podrían ser identificados, pero de manera menos frecuente. ¹⁶

En cuanto a adenovirus y virus BK, éstos pueden mantener un estado asintomático persistente previo al trasplante y reactivarse de manera temprana a tardía posterior a éste. Los virus respiratorios adquiridos intra y extrahospitalariamente también pueden ser identificados.

Postinjerto temprano 30-100 días: Es en este período la neutropenia ha sido resuelta, con lo que la vulnerabilidad para infecciones bacterianas y fúngicas disminuye. Sin embargo, es en esta etapa donde las infecciones por agentes oportunistas empiezan a emerger, esto debido a la presencia prolongada de accesos vasculares centrales, mucositis residual, neutropenia intermitente o aún posible, la pérdida del injerto. La linfopenia persistente es uno de los factores

responsables de la mayor vulnerabilidad de infecciones en este período. La reconstitución inmune además puede encontrarse retrasada si el paciente recibe terapia inmunosupresora por la presencia de EICH agudo. Todo esto predispone al paciente a un mayor riesgo para reactivación de infecciones virales latentes e infecciones invasivas por hongos filamentosos. Otro agente de importancia en este período es *P. jirovecii*, por lo que es imperativo mantener la profilaxis contra el mismo hasta la reconstitución de células T. ¹⁶

Postinjerto tardío >100 días: Los pacientes pueden mantener alto riesgo debido a inmunosupresión prolongada en caso de haber presentado EICH crónico. Bacterias encapsuladas como *S. pneumonia*, *H influenzae*, y *N. meningitidis* pueden causar bacteriemias, sinusitis, respiratorias del tracto respiratorio superior y meningitis. Particularmente susceptibles a estas infecciones son los pacientes con EICH crónico por pobre opsonización e hipoesplenía, referido como esplenía funcional. ¹⁸ *Staphylococcus* spp. O bacterias Gram negativas también pueden ser causantes de bacteriemias., esto debido a la presencia continua de accesos vasculares centrales y disfunción de barreras mucosas ¹⁶. También es aquí donde se presenta un segundo pico de reactivación de infecciones virales latentes. EBV puede provocar el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa posttrasplante, usualmente entre los 3-5 meses posteriores al trasplante. La neumonía por *P. jirovecii* puede presentarse aún después de los 100 días posteriores al trasplante, particularmente si el paciente continúa bajo requerimiento de inmunosupresión ¹⁶

El ubicar el riesgo de infección de acuerdo a los períodos ya mencionados puede ayudar a darnos una idea general del riesgo que corre el paciente para infecciones bacterianas, virales y/o fúngicas de acuerdo a la etapa en que se encuentra.

La duración de la neutropenia corresponde a un riesgo mayor para desarrollar enfermedad fúngica invasiva. Ésta depende de la patología de base, terapias previas, la fuente celular del trasplante, dosis celular, régimen de acondicionamiento, y la falla al injerto o el rechazo en caso de que ocurrieran. ¹⁹

Entre los factores que afectan la reconstitución inmune se encuentran:

- Compatibilidad del Complejo Mayor de Histocompatibilidad: Se prefieren hermanos con CMH compatible pues proveen una mejor oportunidad de injerto y una reconstitución inmune más acelerada. Sin embargo, sólo existe un 25% de que éstos sean compatibles. En caso de que no exista tal compatibilidad disponible, se consideraría entonces un trasplante alogénico compatibles o autólogo. Sin embargo, en ocasiones la única oportunidad es la de un trasplante haploidéntico (alogénico relacionado no compatible), sin embargo, éstos pacientes tienen una tasa de complicaciones infecciosas mayor ²⁰
- Fuente celular:
 - Médula ósea: Incómodo para el donador. La reconstitución adaptativa inmune es más lenta que la donación por sangre periférica ²¹
 - Sangre Periférica: La dosis celular puede llegar a ser 10 veces mayor que la obtenida de médula ósea. Algunos estudios sugieren que éstos pacientes tienen tasas más altas de mortalidad, falla al tratamiento y mortalidad relacionada a mayor incidencia de EICH a comparación de médula ósea ²²
 - Cordón Umbilical: Fuente alternativa cuando no hay disponibilidad de donadores relacionados o no relacionados. Tiene la ventaja de una disponibilidad inmediata de células, por lo que es bastante útil en el contexto de un trasplante de urgencia y menor tasa de EICH crónico. Mayor complicación por infecciones tempranas debido a un retraso en el injerto. ²³
- Dosis celular: La dosis celular infundida afecta la tasa de recuperación hematopoyética. Dosis incrementadas disminuyen el tiempo de injerto ²⁴
- Condicionamiento pretrasplante: Los regímenes de acondicionamiento proveen mieloablación de la médula del receptor para permitir el injerto celular del donador, así como un estado de inmunosupresión para evitar el rechazo. Puede hacer uso de quimioterapéuticos seroterapia o radiación corporal total. ¹⁹

- Estatus CMV del donador: CMV puede reactivarse posterior al TCPH. El mismo retraso en la reconstitución inmune puede elevar el riesgo de infección por CMV y al mismo tiempo CMV puede provocar mayor inmunosupresión que retrasa la reconstitución inmune. Es en el período posttrasplante temprano donde los receptores seropositivos tienen mayor riesgo de reactivación. Éste riesgo es mayor en el contexto de tener receptores CMV seropositivos y donadores CMV seronegativos ²⁵
- Enfermedad Injerto contra Hospedero: En receptores de trasplante alogénico la presencia de EICH clínicamente significativo es el factor que más influye en el momento de la reconstitución inmune. Los pacientes pueden profilaxis contra EICH, la cual se basa en la inmunosupresión de las células T del donador. Puede incluir agentes como globulina antitimocito, ciclofosfamida, metotrexate, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato y coritcoesteroides. La meta es mantener inmunosupresión los primeros 3 meses posteriores al trasplante. El recibir tratamiento con coritcoesteroides u otros fármacos inmunosupresores aumenta el riesgo de infección ²⁶

Planteamiento del problema

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se realiza con la finalidad de reconstruir el sistema hematopoyético del paciente. Para lograrlo, es necesario deprimir el sistema inmunitario del paciente. Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La neutropenia, defectos en inmunidad adaptativa mediada por células B entre otra, causas, predisponen a padecer infecciones diversas y por lo general severas. El continuo desarrollo de nuevas tecnologías en esta área, condiciona un panorama cambiante en la epidemiología de dichas complicaciones y por lo general la gran parte de datos disponibles es en pacientes adultos, haciendo falta más estudios en niños.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo y desenlaces de infecciones en pacientes pediátricos receptores de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas?

Justificación

La escasez de información relacionada a TCPH en pacientes pediátricos, condiciona que en esta población exista un hueco en la información sobre la epidemiología, factores de riesgo y desenlaces de eventos infecciosos. El presente estudio pretende contribuir a la mejora, planeación e implementación de nuevas estrategias de prevención de dichos eventos.

Hipótesis

Los pacientes que se hayan sometido a TCPH de tipo Haploidéntico, aquéllos con mayor número de días en neutropenia, así como aquéllos que hayan cursado con Enfermedad de Injerto Contra Hospedero (EICH) serán factores de riesgo asociados a la presentación de complicaciones infecciosas durante los primeros 100 días posteriores al trasplante

Objetivos

General

Describir los factores de riesgo y desenlaces de eventos infecciosos documentados en pacientes pediátricos sometidos a TCPH.

Específicos

- Describir las principales infecciones más frecuentes presentadas posterior a TCPH
- Describir los microorganismos más frecuentemente identificados en las infecciones post TCPH
- Describir en qué período post TCPH se esperaría una mayor incidencia de infecciones
- Describir la epidemiología de las principales infecciones en pacientes pediátricos posterior a TCPH

Métodos

Diseño del Estudio: Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico.

Población del estudio: Pacientes pediátricos sometidos a TCPH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMG) con el fin de determinar qué proporción de éstos presentaron infecciones, analizar con qué diagnóstico infeccioso cursaron, si es que se obtuvo aislamiento de agente causal, qué tratamiento recibieron y cuáles fueron sus respectivos desenlaces.

Temporalidad: Se analizará la información de expedientes clínicos del 1ro de enero 2014 al 10 de octubre 2020, con tiempo de seguimiento de 2 años posteriores a TCPH

Tamaño Muestral: Se realizará muestreo por conveniencia de todos los pacientes pediátricos sometidos a TCPH del HIMFG de enero 2014 a octubre 2020 (95 expedientes clínicos registrados).

Variabes: Tipo de infección, microorganismo aislado, edad, sexo, diagnóstico de base, serologías pretrasplante, tipo y fuente de trasplante, profilaxis, enfermedad Injerto contra huésped, tratamiento antibiótico, tiempo de seguimiento, choque séptico, defunción.

Resultados esperados: Tomando en cuenta la flora intrahospitalaria del HIMFG esperaríamos encontrar que la mayoría de los agentes aislados fueran de origen bacteriano, siendo los bacilos Gram negativos los de mayor incidencia. Se espera que los pacientes que recibieron TCPH de tipo haploidéntico, así como aquéllos que cursaron con EICH presenten una mayor proporción de eventos infecciosos durante sus primeros 100 días post trasplante, a comparación de los que no cuentan con dichos factores de riesgo.

Utilidad y aplicabilidad: La utilidad de este proyecto será el determinar los factores de riesgo que condicionan a los pacientes pediátricos receptores de células progenitoras hematopoyéticas a presentar infecciones, así como conocer cuáles son los principales agentes virales, bacterianos y fúngicos que se presentan en estos pacientes y sus desenlaces, ya que la información disponible en niños es escasa.

Valor social y valor en salud pública: El HIMFG cuenta con un programa activo de TCPH en pacientes pediátricos desde agosto de 2011. Al conocer los factores asociados a la presencia de infecciones, así como su comportamiento se

estaría contribuyendo a diseñar medidas y estrategias de prevención y seguimiento que logren impactar en la sobrevida y permitan reducir las tasas de morbimortalidad en éstos pacientes.

Plan de análisis estadístico

Estadística descriptiva con medidas de tendencia central., análisis bivariados (tablas de contingencia y cálculo de razón de momios) y multivariado para los factores de riesgo. El análisis estadístico se realizará con el programa STATA Vr. 14.0

Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Infección	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
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
Edad	Edad cronológica al momento del trasplante y evento infeccioso	Registrado en las notas de valoración por infectología en el expediente clínico en el momento de su valoración	Cuantitativa discreta
Sexo	Condición orgánica que distingue a hombres de mujeres	Se define como Masculino o femenino	Cualitativa dicotómica
Diagnóstico de base	Patología del sujeto que fue indicación para requerir TCPH como medida terapéutica	Indicación para TCPH	Cualitativa nominal
Serologías Pretrasplante	Estudio de laboratorio en suero sanguíneo en búsqueda de anticuerpos contra patologías determinadas	Presencia de valores positivos de anticuerpos contra algún agente infeccioso específico	Cualitativa dicotómica
Tipo de trasplante	Autólogo: Si las Células progenitoras hematopoyéticas son colectadas del mismo paciente. Alogénico: Si provienen de un donante, relacionado o no, 100% compatible. Haploidéntico: El donador es compatible con el receptor sólo en un haplotipo HLA	Autólogo: Si el trasplante viene del mismo paciente. Alogénico. Si provienen de donante 100% compatible. Haploidéntico: El donador es compatible con receptor sólo en un haplotipo	Cualitativo nominal
Fuente del trasplante	Sitio de donde se obtienen las células del donador	Sangre periférica, médula ósea, cordón umbilical	Cuantitativo nominal
Profilaxis contra EICH	Tratamiento médico para prevenir la aparición de EICH	Uso o no de fármacos profilácticos contra EICH	Cualitativo dicotómico
Presencia de EICH	Síndrome clínico derivado de la acción de las células inmunocompetentes del donador contra los tejidos del receptor	Presencia de manifestaciones propias de EICH	Cualitativa dicotómica
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la fecha de la última consulta	Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la fecha de la última consulta	Cuantitativa discreta
Defunción	Cese de las funciones vitales	Cese de las funciones vitales	Cualitativa nominal

RESULTADOS DEL ESTUDIO

Durante el período comprendido de agosto 2013 hasta noviembre 2019 se identificaron 95 sujetos que fueron sometidos a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas de los cuales se tuvo acceso a 38 expedientes con los cuáles se pudieron analizar los datos que se mencionan a continuación.

De los 38 sujetos a los que se realizó TCPH el 42.11% (16) fueron varones. La edad promedio al momento de realizarse el trasplante fue de 9 años [Desviación estándar (DS) 5.43 años, edad mínima de 1 año y máxima de 19 años].

A éstos pacientes se les dio un seguimiento promedio de 642 días (DS 587.8 días, con un mínimo de 23 días y un máximo hasta de 2,141 días), desde la fecha del trasplante hasta su fecha de último seguimiento o defunción, si éste hubiera sido el caso. Durante dicho seguimiento cada paciente presentó en un promedio de 3.39 eventos infecciosos (DE +/- 3.13), con un mínimo de 0 y un máximo hasta de 12 eventos.

Estado serológico pre trasplante

En el perfil serológico del total de sujetos, un 34.21% (13) tuvo serología positiva IgG para CMV. Para Herpes Simple tipo I IgG, contamos con que un 21.05% (8) fueron positivos. En cuanto a Herpes Simple tipo 2 IgG un 57.89% (22) se reportaron como negativos, sin reportarse positivos y 42.11% (16) se desconoce dicho estatus por falta de información en el expediente.

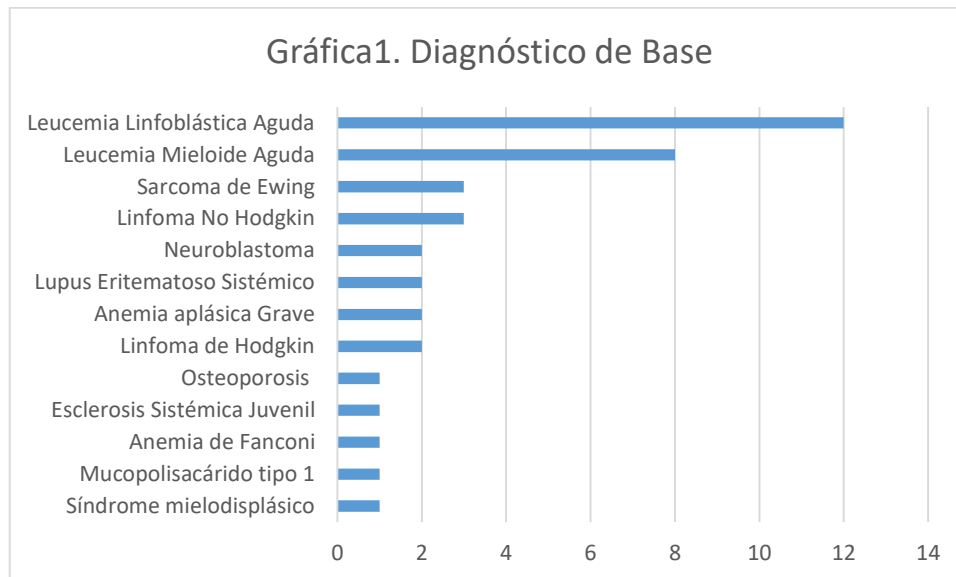
Referente a Varicela IgG, un 21.05% (8) fueron positivos. Siguiendo con serologías de Virus de Epstein Barr, específicamente EBNA IgG, un 50% (19) resultaron positivos. En Toxoplasma IgG un 5.26% (2) fue positivo. En los resultados de la prueba ELISA para VIH de los resultados disponibles un 60.53% (23) se reportaron negativos, el resto, 39.47% (15) sin encontrarse registro en los expedientes.

En el perfil serológico para Hepatitis, iniciando por Hepatitis C IgG no se reportaron resultados positivos, 65.79% (25) fueron negativos y 34.21% (13) se desconoce. El antígeno de superficie de Hepatitis B fue reportado positivo en un solo paciente,

2.63%. El anticuerpo contra el antígeno de superficie contra Hepatitis B fue positivo en un 26.32%. IgM anti Anti-HB c fue positivo en un 2.63% (1. Anti-Hbc fue negativo en 65.79% (25), se desconoce el resultado en 34.21% (13) y no se reportó positivo en ningún paciente.

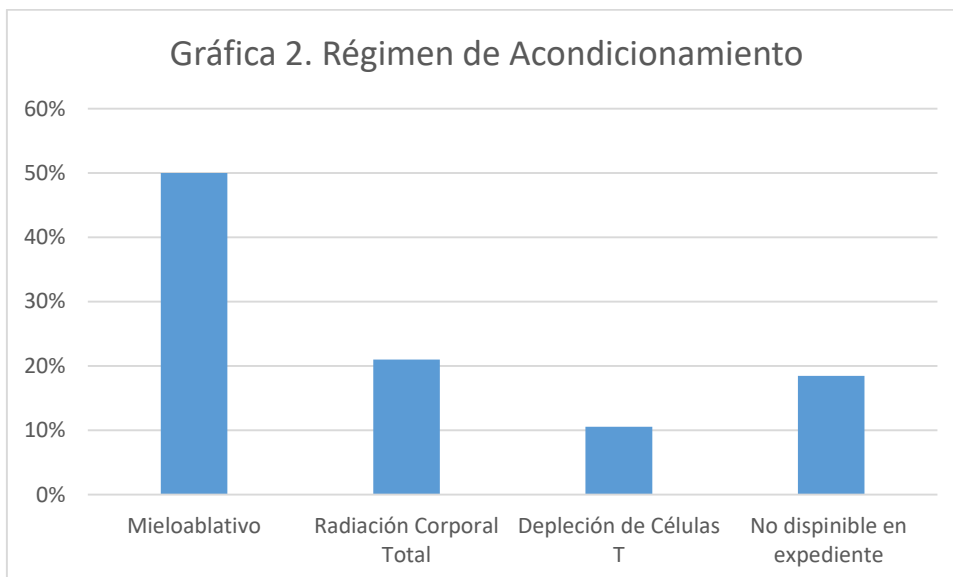
Valorando el riesgo para reactivación de Citomegalovirus, encontramos que la mayoría, 21.05% (8) se reportaron con riesgo bajo, 10.53% (4) con riesgo intermedio y 15.79% (6) se les asignó un riesgo alto. Sin embargo, un 52.63% (20) no lograron ser valorables puesto que no se cuenta con el estatus para CMV IgG del donador, sin lo cual no se puede determinar el riesgo de tratarse de trasplantes alogénicos o haploidénticos.

Al analizar los resultados obtenidos en los diagnósticos de base de los pacientes, previo al TCHP, notamos claramente un predominio hacia dos patologías en específico: La Leucemia Linfoblástica Aguda con 31.58% (12) y en segundo lugar la Leucemia Mieloide Aguda con 21.05% (8). En tercer y cuarto lugar se encuentran el Linfoma No Hodgkin y el Neuroblastoma. El resto se encuentra repartido entre otras entidades oncológicas y patologías hematológicas como anemia aplásica grave y patologías de índole autoinmune como Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Idiopática juvenil, entre otros. El desglose completo de las patologías reportadas se representa en la Gráfica 1:

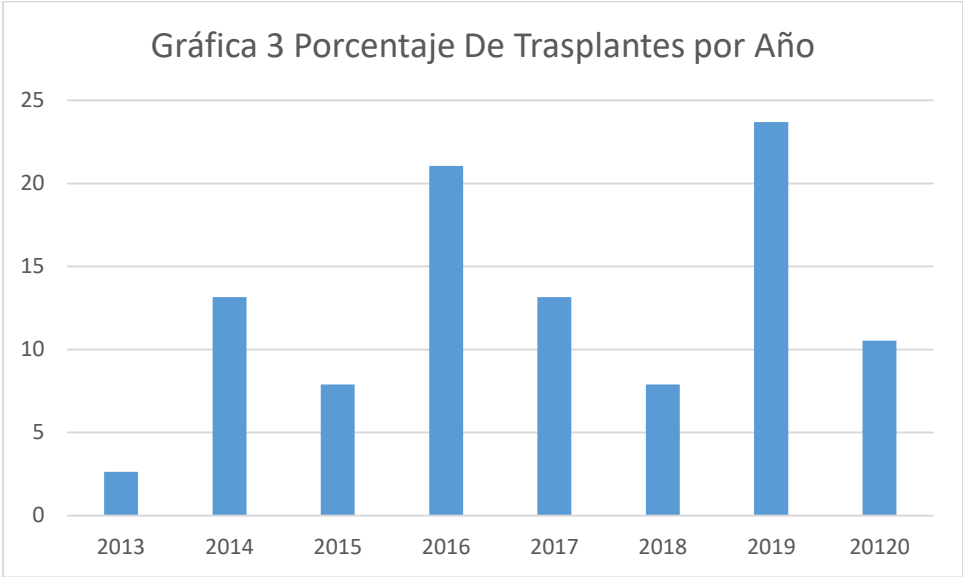


Características del trasplante y quimioterapia de acondicionamiento

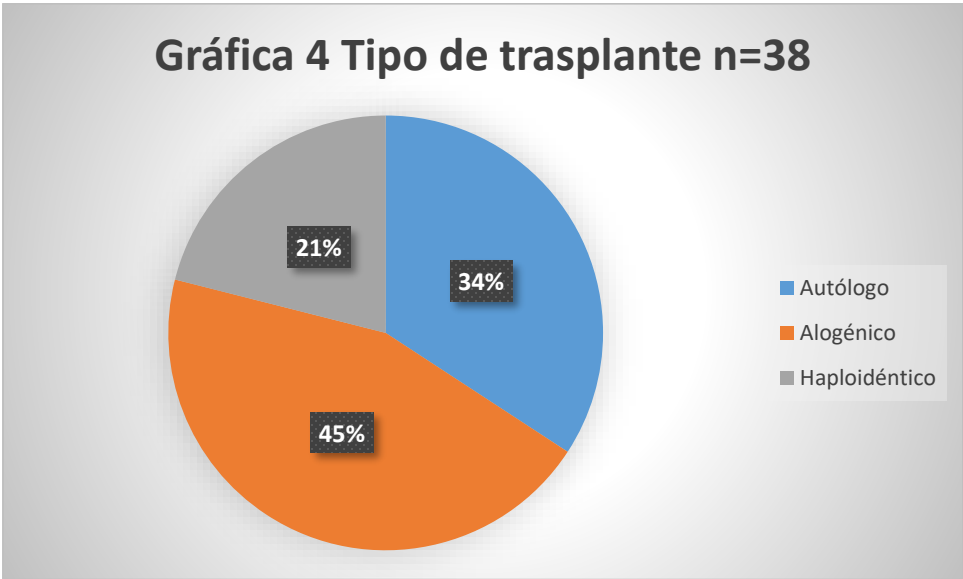
Los regímenes de acondicionamiento previo al trasplante fueron en su gran mayoría, con 50% (19) de tipo mieloablativos, seguidos de radiación corporal en un 21.05% (8), un 10.53% (4) de intensidad reducida y finalmente 18.42% (7), cuya información referente a este punto no se encontró disponible en el expediente. (Gráfica 2)



En cuanto a la proporción de trasplantes por año encontramos que de los 38 sujetos con los que contamos registro, un 2.63% fueron trasplantados en 2013, en 2014 un 13.15% (5), en 2015 un 7.89% (3), en 2016 un 21.05% (8), en 2017 un 13.15% (5), en 2018 un 7.89% (3), en 2019 un 23.68% (9) y finalmente hasta el punto de finalización de inclusión del estudio, del año 2020 se incluyeron 4 sujetos con un 10.52%. (Gráfica 3).



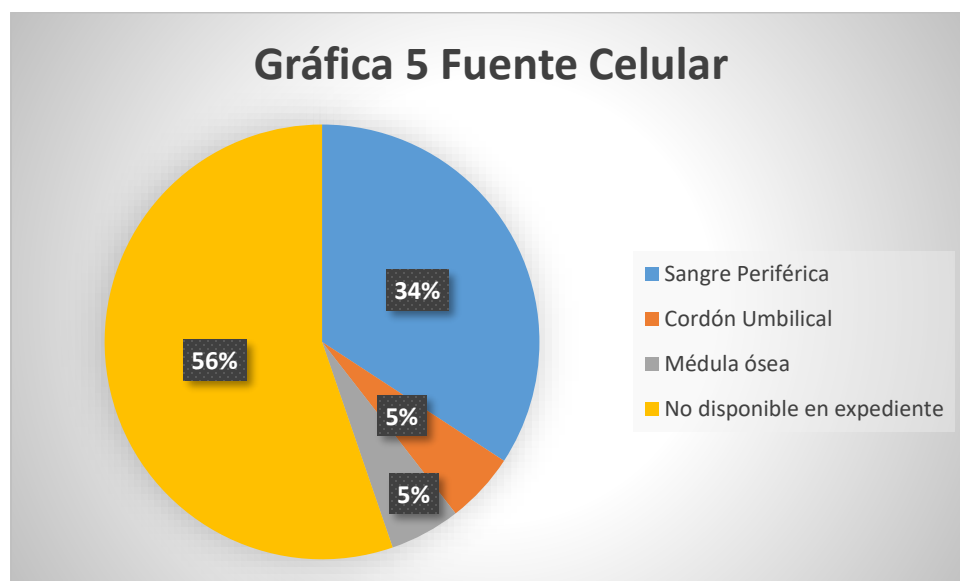
El tipo de trasplante, autólogo, alogénico o haploidéntico fue reportado de la siguiente manera: Un 34.21% (13) fueron alogénicos, 44.74 (17) alogénicos y un 21.05% (8) haploidénticos. (Grafica 4).



Del 56.76% (20) de trasplantes que hicieron uso de un donador relacionado, un 86% (13) tuvieron una compatibilidad completa de 100%, 6.67% (1) tuvieron una compatibilidad entre 90.99% y 6.67% (1) restante fue de 70%. Los hermanos(as) fueron los donadores más frecuentes con un 29.73% en 11 de los casos, seguidos por donadores maternos en un 21.62% (8) y finalmente donadores paternos en un 5.41% (16).

Los pacientes con trasplante alogénico representaron el 60% (12) de los donadores relacionados. Mientras que 40%(8) fueron para trasplantes haploidénticos. El 100% Sólo 5 pacientes hicieron uso de donadores no relacionados y éstos fueron usados en trasplantes alogénicos (5). No se registraron donadores no relacionados para trasplantes haploidénticos.

En cuanto a la fuente celular para la obtención del trasplante solamente fue posible obtener dicha información de 21 sujetos. En éstos, las células recolectadas fueron obtenidas predominantemente de sangre periférica 34.21.9% (13), seguida de médula ósea en un 5.26% (2) y en 2 casos se hizo uso de células de cordón umbilical, con un 5.26%. (Gráfica 5)



La duración de la neutropenia inmediatamente posterior al trasplante es un factor importante ya que no sólo determina el nivel de riesgo que tiene el paciente para

infectarse, sino que también nos ayuda a determinar en qué momento el trasplante ha injertado correctamente, ya que, de ser así, se puede observar un incremento en progresivo en la cantidad de neutrófilos. En este estudio encontramos que de los 16 pacientes los cuáles disponían de dicha información la duración promedio de neutropenia en los pacientes post TCHP fue de 26.5 días (DE +/- 20.13), yendo desde un mínimo de 7 hasta un máximo de 75 días.

Enfermedad injerto contra hospedero

De todos los sujetos estudiados encontramos que un 34.21 % de ellos, 13 en total, desarrollaron Enfermedad de Injerto contra Huésped, vs un 65.79. % (25) que no la presentaron. En un 10.53% (4) de todos los sujetos se presentó la variedad cutánea, 10.26% (4) presentaron la forma hepática y 7.89% (3) presentaron la variedad intestinal, 5.26% (2) pulmonar.

Un 15.79% (6) de los sujetos requirieron de tratamiento con esteroide para EICH, mientras que un 5.26% (2) requirió tratamiento de segunda línea para el mismo, entre los que se encuentran tacrolimus, Rituximab, Infliximab, Sirolimus, entre otros.

En un 39.47%, 15 de los sujetos, se reportaron complicaciones, de las cuales nueve fueron por progresión a choque séptico, un 23.68%. Seis de los pacientes, 15.79%, requirieron de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTIP) por lo menos en una ocasión durante todo su seguimiento. Finalmente, en un 18.42% (7) de los sujetos se reportó el desenlace de muerte, de los cuáles 15.79% (6) fueron secundarias a algún evento infeccioso.

ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE INFECCIÓN

De todos los 38 expedientes que se analizaron, se encontró registro de mínimo un evento infeccioso en 79.48% (31). Se encontró que los pacientes que fueron sometidos a TCHP tuvieron un promedio de 3.39 eventos infecciosos (DS +/- 3.13) a lo largo de su seguimiento.

En sólo un 23.68% de los sujetos se contó con aislamiento microbiológico 23.08% (9), mientras que la gran mayoría, un 76.32% (29), no tuvieron desarrollo en cultivos. Sin embargo, encontramos que un 34.21% (13) de los pacientes desarrollaron algún tipo de infección viral (CMV, virus BK, adenovirus u otros tipos de virus respiratorios). Lo anterior sin descartar la posibilidad de que al momento de dicho hallazgo estuviesen cursando además con alguna coinfección por otros agentes virales, bacterianos, fúngicos o parasitarios.

Se realizaron análisis bivariados para determinar la correlación entre dos o más variables y la presencia de uno o más eventos infecciosos. Las variables que fueron sometidas a dicho análisis fueron: si el paciente había sido sometido o no a trasplante de tipo haploidéntico, si fue relacionado o no relacionado, en caso de ser afirmativo la compatibilidad del donador, la presencia de EICH al momento del diagnóstico infeccioso, el uso de tratamiento esteroideo y de segunda línea para EICH. Sólo la presencia de Enfermedad de Injerto Contra Hospedero al momento del diagnóstico infeccioso fue más frecuente de forma significativa ($p= 0.03$).

Análisis de Resultados de Eventos Infecciosos

Entre los 31 pacientes sometidos a TCPH en los cuáles se reportó infección durante su seguimiento, se registraron 129 eventos infecciosos. De éstos 51. % (67) fueron registrados en pacientes femeninos. La edad promedio al momento de la presentación de evento infeccioso fue de 8.9 años (DE 4.96, mínimo de 1 año y máximo de 18 años). En los pacientes que tuvieron eventos infecciosos tuvieron un promedio de seguimiento de 662.08 días (DE 592.16, mínimo de 23 días y máximo de 2141 días).

En promedio éstos pacientes con eventos infecciosos tuvieron hospitalizaciones de 102.04 días (DE 204.44, con un mínimo de 1 y un máximo de 1531 días).

Un 76.56% (98) de todos los pacientes que presentaron infección tuvieron algún tipo de profilaxis contra EICH. 15.62% (20) recibieron profilaxis con Ciclosporina A, 9.38% (12) con Micofenolato de Mofetil y un 3.91% (5) con algún otro tipo de fármaco inmunosupresor. Ninguno de los pacientes que presentó evento infeccioso tuvo profilaxis con esteroide.

De los 128 eventos se registró que 41.41% tenía presente EICH activo al momento del diagnóstico infeccioso. En un 17.97% (23) de los eventos infecciosos se reportó alguna forma de EICH agudo y en un 25% (32) EICH crónico. En cuanto a la variedad de EICH que presentaban, en 35 eventos se reportó EICH cutáneo, 26 reportaron EICH hepático, en 10 la variedad intestinal y finalmente 10 eventos con EICH pulmonar. En la siguiente tabla se reporta la estadificación de cada evento de EICH de acuerdo a la variedad presentada en los eventos infecciosos. Cabe mencionar que no hubo registro alguno de EICH tipo 4 en esta revisión, y en los casos donde se reportó EICH pulmonar tampoco contamos con el grado de estadificación.

Tabla 1.

Tipo de EICH	Grado de EICH					Total
	1	2	3	4	Sin estadificación disponible	
Cutáneo	5	20	6	0	4	31
Hepático	1	6	8	0	11	26
Intestinal	0	4	5	0	1	10
Pulmonar	0	0	0	0	10	10

De todos los 128 que desarrollaron evento infeccioso, un 28.1% (37) se encontraban recibiendo algún esteroide como tratamiento de EICH, 11.72% (15) se reportaron bajo tratamiento con Ciclosporina, un 14.06% (18) con Micofenolato de Mofetil., 6.25% (8) con Tacrolimus, 1.56% (2) se encontraba con Infliximab, 5.47% Sirolimus, 0.78% (1) recibió Etanercept, 5.46% (7) bajo tratamiento con sesiones de

fotoféresis y finalmente en un 1.56% (2) de los casos, el paciente se encontraba con metotrexate.

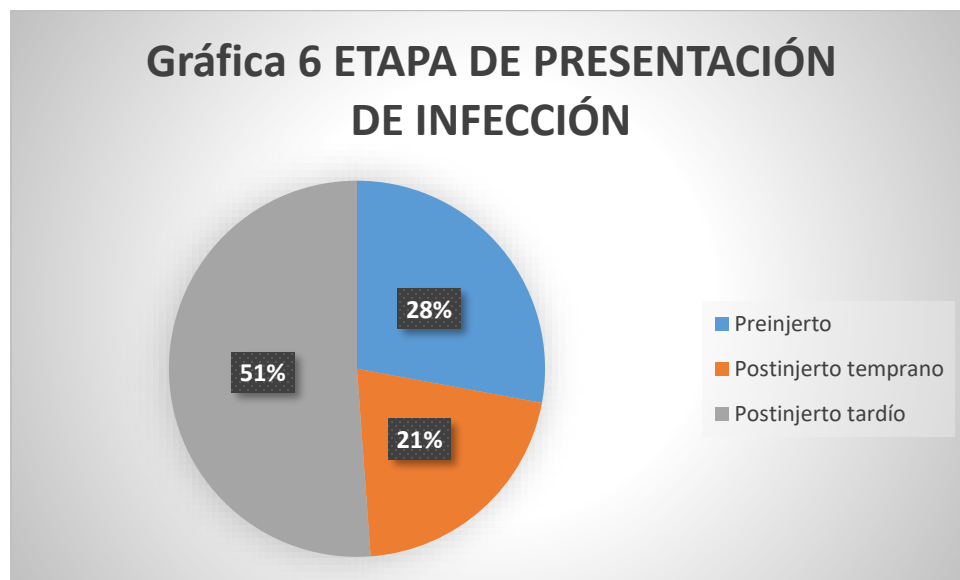
En la siguiente tabla se enlistan los diagnósticos infecciosos reportados durante la revisión de éstos 129 eventos. En ésta podemos observar que, si bien se describieron una gran variedad de diagnósticos, los principales 5 son encabezados por sepsis nosocomial en un 27.13% (35), seguido de colitis neutropénica 7.75% (10), Gastroenteritis infecciosa e 6.98% (9), fiebre sin foco en un 6.2% (8) y finalmente el 5to lugar en frecuencia es ocupado por tres diagnósticos al tener 6.98% (6) de eventos reportados cada uno: choque séptico, reactivación de CMV y aspergilosis invasora.

Tabla 2

DIAGNÓSTICO INFECCIOSO	Frecuencia	Porcentaje
Sepsis nosocomial	35	27.13
Colitis neutropénica	10	7.75
Gastroenteritis infecciosa	9	6.98
Fiebre sin foco	8	6.2
Choque séptico	6	4.65
Reactivación CMV	6	4.65
Aspergilosis invasora	6	4.65
Cistitis hemorrágica sec a virus BK	5	3.88
Neumonía comunitaria	4	3.1
Infección de piel y tejidos blandos	4	3.1
IVAS	4	3.1
Bacteriemia corroborada	3	2.33
Neumonía nosocomial	3	2.33
Influenza	3	2.33
IVU	2	1.55
Ventriculitis	2	1.55
Infección asociada a CVC	2	1.55
Mucositis	2	1.55
Herpes zoster	2	1.55
Sepsis adquirida en la comunidad/ sin foco	2	1.55
Infección por P. jiroveccii	2	1.55
Neumonía Viral	2	1.55
Enfermedad Tipo Influenza	2	1.55
Meningitis	1	0.78

Otitis	1	0.78
Infección de herida quirúrgica	1	0.78
Colitis por CMV	1	0.78
Infección fúngica invasora	1	0.78
TOTAL	129	100

Cómo ya se expuso en el Marco teórico, la presentación de eventos infecciosos en los pacientes sometidos a TCPH se dividen en 3 períodos: Etapa preinjerto (0-30 días), postinjerto temprano (>30-100 días) y postinjerto tardío (>100 días). En este estudio un 27.91% (36) de los 129 eventos infecciosos se presentaron en el período, un 20.93% (27) en el segundo y con una amplia mayoría un 51.16% (66) se presentaron en la etapa de postinjerto tardío. Éstos datos se encuentran graficados en la siguiente Gráfica 6:



De todos los 129 eventos infecciosos encontramos que un 34.88% (45) presentaban neutropenia al diagnóstico y llama la atención que en un 63.57% (82) de los eventos también se encontraba presente linfopenia.

Para analizar el uso de manejo antimicrobiano en éstos 129 eventos infecciosos, haremos uso de la Tabla 3:

Amikacina	56
------------------	----

Cefepima	46
Meropenem	43
Vancomicina	36
Anfotericina B	14
Metronidazol	10
Voriconazol	9
Ganciclovir	8
Piperacilina/tazobactam	6
Ciprofloxacino	6
Oseltamivir	6
No se inicia antibiótico	6
Ceftriaxona	4
Amoxicilina	4
Ampicilina	4
Caspofungina	4
Aciclovir	3
Cidofovir	3
Cefuroxima	3
Linezolid	2
Trimetoprim/Sulfametoxazol	2
Cefotaxima	1
Clindamicina	1
Dicloxacilina	1
Gentamicina	1
Levofloxacino	1
Valganciclovir	1
Fluconazol	1
Nitoxanida	1

En ella podemos observar que, por frecuencia, el antibiótico más usado a lo largo de todos éstos 129 eventos fue la Amikacina con 56 eventos, seguida de la cefepima con 46, meropenem con 43, vancomicina con 36y Anfotericina B en cualquiera de sus formulaciones con 14. Sin embargo, es preciso señalar que la tabla anterior señala la administración de antibióticos global, pero en nuestro Instituto los aminoglucósidos, específicamente la amikacina, suele utilizarse más por su efecto sinérgico. Los datos de esta tabla además no distinguen cuál de éstos antibióticos fueron las opciones de primera línea. Es por eso que en la siguiente TABLA se describe que el antibiótico más usado como primera línea fue la cefepima en un

35.66% (46), seguido de meropenem con 23.26% (39), ganciclovir con 5.43% (7), Piperacilina/tazobactam con 4.65% (6) y voriconazol con 3.1% (4) principalmente. Cabe mencionar que en un 4.65% (6) de los eventos no fue necesaria la administración de ningún antimicrobiano de primera instancia, ya que se decidió en que no lo requería en aquél momento.

Tabla 4 Antibióticos de Primera línea		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cefepima	46	35.66
Meropenem	30	23.26
Ganciclovir	7	5.43
Piperacilina/tazobactam	6	4.65
Voriconazol	4	3.1
Metronidazol	4	3.1
Oseltamivir	3	2.33
Amoxicilina	3	2.33
Aciclovir	3	2.33
Cidofovir	3	2.33
Amikacina	2	1.55
Vancomicina	2	1.55
Ceftriaxona	2	1.55
Cefuroxima	2	1.55
Ciprofloxacino	1	0.78
Caspofungina	1	0.78
Trimetoprim/Sulfametoxazol	1	0.78
Cefotaxima	1	0.78
Levofloxacino	1	0.78
Nitoxanida	1	0.78
No se inicia antibiótico	6	4.65
TOTAL DE EVENTOS	129	100

Estudios de Agentes Infecciosos

En su gran mayoría no fue posible determinar la etiología infecciosa específica, tomando en cuenta la baja tasa de aislamientos microbiológicos.

Virus Respiratorios

En lo referente a los virus respiratorios encontramos que sólo pudieron ser realizados en un 7.75% (10) de los eventos infecciosos. Sólo un 6.98% (9) de todos los 129 eventos tuvieron prueba PCR positiva en el panel viral. El virus respiratorio identificado con mayor frecuencia fue el Virus Sincicial Respiratorio tipo B, con 3.1% (4), seguido de Influenza B con 2.33% (3) y rinovirus y Coronavirus HKU1 con 0.78% (1) cada uno. Tabla 5

Tabla 5 Virus Respiratorios Identificados		
	Frecuencia	%
Virus Sincicial Respiratorio B	4	3.1
Influenza B	3	2.33
Rhinovirus	1	0.78
Coronavirus HKU1	1	0.78

C. difficile

Se realizó búsqueda intencionada de *C. difficile* en un 10.85% (14) de los sujetos. Del total de nuestra población se documentó positividad de Toxinas A/B para *Clostridioides* en un 3.88% (5).

Galactomananos

Se realizaron prueba ELISA para determinación de antígeno de Galactomananos en un 23.26% (30) de los pacientes. Sólo un 3.88% (5) mostraron positividad para los mismos.

Citomegalovirus

Se realizó carga viral de CMV por Polymerase Chain Reaction (PCR) en un 15.5% (29) de los eventos infecciosos. Tanto en sangre periférica como en plasma se documentó positividad en 8 eventos, un 6.2%.

Adenovirus

De los 129 eventos infecciosos, se realizó carga viral por PCR de adenovirus en un 3.1% (4). En plasma se reportó positividad del mismo en un solo paciente (0.78%) con 42500 copias/ml. Y positividad en heces de igual manera en un 0.78%.

Virus BK

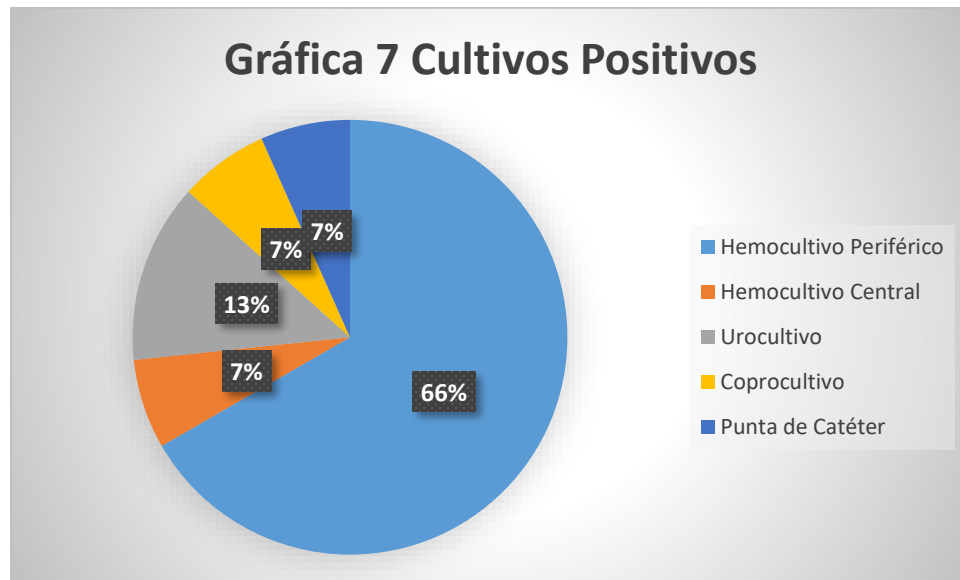
En el 10.85% (14) de los pacientes en quienes se realizó determinación de virus BK, se reportó positividad en plasma en un 3.88% (5) de los eventos, y 9.3% (12) en orina.

Estudios de Imagen

En un 15.5% (20) de los 129 eventos infecciosos se reportaron estudios de imagen compatibles con proceso infeccioso. Se encontró más frecuentemente es la radiografía de tórax simple el estudio donde se documentan dichas lesiones en un 7.75% (10), seguido por la Tomografía Simple y Contrastada en un 5.43.55% (7). De éstas los hallazgos más descritos fueron infiltrados intersticiales en un 6.98% (9) de los 129 eventos, seguido de nódulos pulmonares en TAC en un 1.55% (2).

Cultivos

En cuanto a el desarrollo en cultivos, éste se reportó positivo en un 11.6% (15) de todos los eventos infecciosos. De éstos 15 aislamientos, encontramos que en su mayoría la positividad se dio más frecuentemente en hemocultivos periféricos en un 66.66% (10), seguido de un 13.33% (2) en urocultivos, lo cual se representa en la siguiente Gráfica 7:



El microorganismo con más aislamientos fue *E. faecium*, con 3.1% (4), seguido de *K. pneumoniae* en un 2.32% (3). En la gran mayoría de los eventos infecciosos, 88.37% (114) no se documentó aislamiento de agentes microbianos en cultivos.

Tabla 6

<i>Aislamiento</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>E. faecium</i>	4	3.10077519
<i>K. pneumoniae</i>	3	2.3255814
<i>S. mitis</i>	1	0.7751938
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	0.7751938
<i>P. putida</i>	1	0.7751938
<i>M. morgagni</i>	1	0.7751938
<i>K. oxytoca</i>	1	0.7751938
<i>E. coli</i>	1	0.7751938
<i>C. difficile</i>	1	0.7751938
<i>Blastocystis hominis</i>	1	0.7751938
Sin aislamiento	114	88.372093
<i>Total</i>	129	100

Análisis de factores de riesgo relacionados a complicaciones de eventos infecciosos

El 39.47% (15) de los sujetos presentaron algún tipo de complicaciones durante el desarrollo de los eventos infecciosos. Dentro de éstas se observó una mayor frecuencia de choque séptico, en un 23.68% (15) e ingreso a UTIP en un 15.79% (6).

La siguiente tabla describe el análisis para determinar qué factores de riesgo en particular podrían estar relacionados con el desarrollo de alguna complicación durante éstos 129 eventos infecciosos. El único que podría describirse como estadísticamente significativo es la presencia de linfopenia, con una $p= 0.04$.

Tabla 7	Complicaciones		
	No	Si	p
Tipo de trasplante			0.29
Autólogo	25 (92.59%)	2 (7.41%)	
Alogénico	56 (81.16%)	12 (18.84%)	
Haploidéntico	25 (78.12%)	7 (21.88%)	
Sexo			0.11
Masculino	48 (77.42%)	14 (22.58%)	
Femenino	58 (87.885)	8 (12.12%)	
Régimen Mieloablativos			0.69
No	53 (81.54%)	12 (18.46%)	
Si	53 (84.13%)	10 (15.87%)	
Radiación Corporal Total			0.69
No	72 (80.95%)	14 (16.28%)	
Si	34 (80.95%)	8 (19.05%)	
Donador No Relacionado			0.75
No	94 (83.19%)	19 (16.81%)	
Si	12 (80%)	3 (20%)	
EICH			0.57
No	60 (81.08%)	14 (18.92%)	
Si	45 (84.91%)	8 (15.09%)	
EICH Agudo			0.99
No	86 (82.69%)	18 (17.31%)	
Si	19 (82.61%)	4 (17.39%)	
EICH Crónico			0.76
No	78 (82.11%)	17 (17.89%)	
Si	27 (84.38%)	5 (15.62%)	

Tratamiento de EICH con esteroide			0.83
No	74 (82.22%)	16 (17.7%)	
Si	31 (83.78%)	6 (16.22%)	
Tratamiento EICH de 2da línea			0.04
No	89 (82.41%)	19 (17.59%)	
Si	16 (84.21%)	3 (15.79%)	
Neutropenia			0.22
No	72 (85.71%)	12 (14.29%)	
Si	34 (77.27%)	22 (17.19%)	
Linfopenia			0.04
No	43 (91.49%)	4 (8.51%)	
Si	63 (77.78%)	18 (22.22%)	

Análisis de factores de riesgo relacionados a muerte en eventos infecciosos

En la siguiente tabla se hace el compendio de las variables que pudieran encontrarse relacionadas con los 7 pacientes que fallecieron. Llama la atención que la presencia de EICH ($p=0.01$), especialmente la presentación aguda ($p=0.05$) son estadísticamente significativos para dicho desenlace. El desarrollo de algún microorganismo en cultivos también es reportado como significativo ($p=0.04$), sin embargo, nuestra N de cultivos positivos era demasiado baja como para considerarla en este momento. El tratamiento con esteroide para los pacientes con EICH también presentó una p significativa de <0.001 , lo cual correlaciona correctamente con el hecho de que los pacientes fallecidos en su mayoría tenían EICH. Finalmente, tanto el ingreso a terapia intensiva como el choque séptico, ambos se reportaron con una p significativa de <0.001 , lo cual apoya la asociación de la presencia de dichos factores con el desenlace de muerte.

Tabla 8	Muerte		
	No	Si	p
Tipo de trasplante			0.28
Autólogo	27 (100%)	0	
Alogénico	66 (94.29%)	4 (5.71%)	
Haploidéntico	29 (90.62%)	3 (9.38%)	
Régimen Mieloablatoivo			0.745
No	62 (93.94%)	4 (6.06%)	
Si	60 (95.24%)	3 (4.76%)	

Radiación Corporal Total			0.58
No	82 (95.35%)	4 (4.65%)	
Si	40 (93.92%)	3 (6.98%)	
Donador No Relacionado			0.32
No	107 (93.86%)	7 (6.14%)	
Si	15 (100%)	0	
EICH			0.014
No	74 (98.67%)	1 (1.33%)	
Si	47 (88.68%)	6 (11.32%)	
EICH Agudo			0.005
No	102 (97.14%)	3 (2.86%)	
Si	19 (82.61%)	4 (17.39%)	
Tratamiento de EICH con esteroide			0.011
No	89 (97.8%)	2 (2.2%)	
Si	32 (86.49%)	5 (13.51%)	
Neutropenia			0.649
No	80 (95.24%)	4 (4.76%)	
Si	42 (93.33%)	3 (6.67%)	
Linfopenia			0.657
No	45 (95.74%)	2 (4.26%)	
Si	77 (93.90%)	5 (6.1%)	
Desarrollo en cultivos			0.04
No	105 (96.33%)	4 (3.67%)	
Si	17 (85%)	3 (15%)	
Ingreso a UTIP			<0.00
No	114 (98.28%)	2 (1.72%)	
Si	7 (58.33%)	5 (41.67%)	
Choque			<0.00
No	110 (97.35%)	3 (2.65%)	
Si	11 (73.33%)	4 (26.67%)	

El análisis multivariado observamos que el tratamiento con esteroide incrementa los momios de muerte 8.3 veces ($p=0.04$) y el ingreso a UTIP incrementa los momios de fallecer 46.5 veces (<0.001). Tabla 9

	OR	p	95% CI	
Tratamiento con esteroide	8.33	0.041	1.08	64.56

UTIP	46.54	<0.001	6.25	346.47
------	-------	--------	------	--------

Análisis de factores de riesgo relacionados a muerte directamente relacionada a la infección en eventos infecciosos

De las 7 muertes reportadas, 6 fueron directamente adjudicadas al evento infeccioso instaurado en ese momento. La siguiente tabla se encarga de analizar la relación entre los diversos factores de riesgo con este desenlace en particular. Podemos ver que en esta ocasión la presencia de EICH agudo sigue siendo significativo ($p=0.001$), así como el tratamiento esteroideo ($p=0.003$) y el ingreso a UTIP ($p<0.001$). Llama la atención que para el desenlace de muerte relacionada a infección la linfopenia ya no tiene una asociación tan estrecha como en el apartado anterior ($p=0.3$). Tabla 10

Tabla 10	Muerte DIRECTAMENTE Relacionada a la Infección		
	No	Si	p
Tipo de trasplante			0.229
Autólogo	27 (100%)	0	
Alogénico	67 (95.71%)	4.(29%)	
Haploidéntico			
Régimen Mieloablatoivo			0.95
No	63 (95.45%)	3 (4.55%)	
Si	60 (95.24%)	3 (4.76%)	
Radiación Corporal Total			1
No	82 (95.35%)	4 (4.65%)	
Si	41 (95.35%)	4.65%)	
Donador No Relacionado			0.36
No	108 (94.74%)	6 (5.26%)	
Si	15 (00%)	0	
EICH			0.33
No	74 (98.67%)	1 /1.33%)	
Si			
EICH Agudo			0.001
No	103 (98.1%)	2 (1.9%)	
Si	19 (82.61%)	4 (17.39%)	
Tratamiento de EICH con esteroide			0.003
No	90 (98.9%	1 (1.1%)	
Si	32 (86.49%)	5 (13.51%)	

Neutropenia			0.42
No	81 (96.43%)	3 (3.57%)	
Si	42 (93.33%)	3 (6.67%)	
Linfopenia			0.3
No	46 (97.87%)	1 (2.13%)	
Si	77 (93.90%)	5 (6.10%)	
Desarrollo en cultivos			0.017
No	106 (97.25%)	3 (2.75%)	
Si	17 (85%)	3 (15%)	
Ingreso a UTIP			<0.001
No	115 (99.14%)	1 (0.86%)	
Si	7 (58.33%)	5 (41.67%)	

En el análisis multivariado el ingreso a UTIP persiste como factor de riesgo de muerte directamente relacionada a la infección con unos momios de 150.8 ($p = <0.001$) mientras que el contar con tratamiento contra EICH con esteroide, tiene momios de 29.52 veces más para que se presente la muerte relacionada a la infección ($p = 0.02$).

	OR	p	95% CI	
UTIP	150.87	<0.001	8.96	2540.08
Tratamiento con esteroide	29.52	0.02	1.65	528.11

Discusión

El Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) es en la actualidad un recurso un recurso de gran utilidad para el tratamiento de pacientes con diagnósticos oncológicos, autoinmunes, inmunodeficientes, entre otros. Si bien bastante tiempo ha transcurrido desde aquél año de 1968 cuando el Dr. Goodman realizó el primer trasplante de médula ósea exitoso, la verdad es que es hasta años más recientes que este campo particular de trasplantes ha cobrado más auge puesto que ahora contamos con mayor tecnología y avances en los campos de

biología molecular y genómica, que nos han ayudado a procurar una obtención de células más segura y sencilla.

Sin embargo, hasta ahora el desarrollo de infecciones en estos pacientes continúa siendo uno de los más grandes retos. Éstos son pacientes cuyo sistema inmunológico ya se encontraba mermado incluso antes de siquiera considerar el trasplante, a esto se le agregan agentes citotóxicos, regímenes de acondicionamiento agresivos, accesos venosos centrales, estancias intrahospitalarias largas, etc. El evitar que estos pacientes eviten contraer alguna infección pareciera ser una tarea titánica, casi imposible. Sin embargo no todo debe ser tan lúgubre en este contexto, hoy en día contamos con más conocimientos acerca de lo que implica para un paciente el recibir células progenitoras hematopoyéticas, tenemos más y mejores técnicas diagnósticas para los principales agentes infecciosos, tenemos mejores estrategias para que el momento del injerto llegue de manera más temprana y de esa manera cerrar esa ventana de tiempo en el que el paciente se encuentra tan vulnerable debido a su estado de inmunocompromiso.

El Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas es un tema relativamente nuevo, sin embargo, altamente relevante y la información existente hasta la fecha es casi exclusivamente acerca de población adulta, por lo que hace falta mayor investigación en esta área en los pacientes pediátricos, los cuáles se verían enormemente beneficiados del desarrollo de nuevas estrategias y tecnologías que logren disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas.

En el presente estudio se decidió retomar el proyecto iniciado por Rivadeneyra y Avilés (2019), en el cuál se describieron los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones en pacientes pediátricos post TCPH. En aquella tesis se realizó un seguimiento retrospectivo del 2011 al 2017. El objetivo de nuestro estudio es además de actualizar dichas estadísticas hasta el año 2020, ampliarlo, no sólo tomando en cuenta la epidemiología y factores de riesgo, sino que además determinar cuáles son los desenlaces más frecuentes de éstos pacientes que

padecieron de algún evento infeccioso en los días, semanas y meses posteriores a su TCPH.

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico, en el cual se analizó la información disponible de los pacientes pediátricos sometidos a TCPH en nuestro Instituto, de agosto 2013 a octubre del 2020 y con esto poder determinar cuántos de éstos presentaron algún tipo de infección, los factores que los pudieron predisponer a esto, cómo se manejó el evento infeccioso en su momento y sus respectivos desenlaces.

Originalmente la propuesta del proyecto era la revisión de 95 expedientes clínicos correspondientes a cada paciente, sin embargo, al momento de la publicación de esta tesis sólo se pudo disponer de 40 de éstos y dos de éstos fueron retirados del estudio debido a que el expediente carecía de información útil para el motivo de esta investigación.

Encontramos que durante el tiempo del estudio hubo se realizaron 40 trasplantes, sin embargo 2 de estos no contenían la información suficiente que se requería, por lo que sólo le dimos seguimiento a los 38 restantes. Lamentablemente el tamaño de nuestra muestra fue muy reducido al esperado originalmente. 7uh58

En su mayoría éstos pacientes reciben predominantemente esquemas mieloablativos de acondicionamiento (50%). En el 2018 Rivadeneyra reportaba un porcentaje de 97.3%. Éstos esquemas al ser más agresivos a nivel medular crean una inmunosupresión más marcada, lo cuál puede ser causa de mayor tasa de infecciones.

De los 38 sujetos que fueron incluidos en el estudio, 31 de ellos presentaron al menos 1 evento infeccioso durante todo su seguimiento y además el promedio de eventos infecciosos fue de 3.39 (DE +/-3,13). En total se reportaron 129 eventos infecciosos de los cuales una amplia mayoría se presentaron en el período de postinjerto tardío (51.6%). Este dato llama la atención puesto que, debido a la inmunosupresión inmediata posterior al trasplante, así como la neutropenia previa al injerto se esperaría lo contrario, que fuera durante el período preinjerto que se

presentaran más eventos infecciosos. De Almeida et al 2020 reportaron en su estudio una incidencia del 83% de infecciones durante los primeros 100 días posteriores al TCPH, en un estudio de cohorte en pacientes pediátricos.

La literatura existente nos menciona que uno de los factores de riesgo más frecuentemente asociados con el desarrollo de infección en pacientes post TCPH es la neutropenia. En el caso de este estudio sin embargo no encontramos una significancia estadística para esta variable ($p=0.22$), sin embargo si hallamos una significancia estadística con la presencia de linfopenia ($p=0.04$), por lo que podemos concluir en este estudio que sí existe relación entre la presencia de linfopenia al momento de presentar infección.

Si bien en ese estudio también se reporta que las infecciones virales fueron las principales causantes de los procesos infecciosos, en nuestro estudio el diagnóstico que encabeza la lista de infecciones es la sepsis nosocomial, con un 27.13%. Esto es curiosamente muy similar al estudio de Rivadeneyra y Avilés, donde la sepsis nosocomial se reportaba en un 23.65% de los eventos infecciosos. En un 88.3% de los casos no se obtuvo aislamiento de ningún microorganismo bacteriano, concordando de igual manera con el estudio anterior donde en por lo menos una tercera parte de todos los eventos infecciosos no se pudo corroborar la etiología del proceso infeccioso tampoco.

En los casos donde si se constató desarrollo bacteriano encontramos que acorde con lo descrito previamente, las bacterias Gram negativas son las más frecuentemente aisladas. En cuanto las infecciones virales se obtuvo una positividad de 6.98% en la detección de virus respiratorios de todos los eventos infecciosos, siendo el Virus Sincicial Respiratorio B e Influenza B los más frecuentemente observados. En un 3.1% y un 2.33% respectivamente. En un 6.2% de los pacientes se obtuvo evidencia de infección por CMV. Sólo un paciente (0.78%) presentó positividad para adenovirus. Otro agente que se mostró persistentemente presente durante los eventos infecciosos fue virus Bk, detectándose carga viral positiva en plasma en un 3.88% de los eventos y 9.3% en orina.

En un 41.41% de todos los eventos infecciosos presentados se documentó la presencia de EICH en alguna de sus variantes. Llama la atención que, al realizar el análisis de factores de riesgo asociados a muerte presentada en el contexto de infección, la presencia de EICH es estadísticamente significativa para dicho desenlace, con una p estimada de 0.01. De igual manera observamos que el tener tratamiento con esteroide al momento de presentar el desenlace de muerte, también es estadísticamente significativo con una p de <0.001 . Esto correlaciona con lo anterior ya que los esteroides son parte del tratamiento para EICH. Incluso al realizar el análisis multivariado encontramos que el tener tratamiento con esteroide calcula momios de 8.33 veces más para tener desenlace de muerte. Esto contrasta con los resultados de Rivadeneyra en 2019 donde no se encontró que dichos factores tuvieran relación con los eventos infecciosos, adjudicando ese hecho a que el tamaño de su muestra fue pequeño.

De los 38 pacientes un 23.68% presentó choque séptico, el cual encontramos que es otro factor que se comprobó tener relación con el desenlace de muerte con una p significativa de <0.00 . Finalmente, el ingreso a terapia intensiva también presentó asociación con muerte ($p >0.00$). Encontramos que el hecho de ingresar a UTIP para estos pacientes les otorga momios de 46.54 veces más probabilidad de morir.

Conclusión

Con lo ya expuesto en este estudio, podemos llegar a las siguientes conclusiones referentes a las infecciones presentadas en los pacientes pediátricos sometidos a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas:

1. La gran mayoría de los eventos infecciosos en los pacientes post TCPH de nuestro instituto se presentan en el período de postinjerto tardío
2. La sepsis nosocomial es el diagnóstico infeccioso más frecuentemente documentado en los pacientes pediátricos post TCPH en nuestro Instituto

3. En nuestra población la gran mayoría de los eventos infecciosos (88.37%) no contamos con aislamiento microbiológico y en los casos dónde si se logra documentar, son los Gram negativos las bacterias más frecuentemente aisladas
4. Con respecto a las infecciones virales, el VSR b y la Influenza B son los virus respiratorios más frecuentemente identificados en estos pacientes
5. La reactivación de agentes virales como CMV, adenovirus y virus BK sigue siendo baja (6.2%, 0.78% 7 9.3% respectivamente)
6. Un 39.47% de éstos pacientes presentan algún tipo de complicación, siendo el choque séptico el más frecuente (23.68%)
7. Un 63.57% de los pacientes post TCPH que tienen infección presentan linfopenia al momento del diagnóstico infeccioso y además se asocia a complicaciones (p=0.04)
8. El hecho de tener EICH al momento del evento infeccioso y tratamiento con esteroide, son factores asociados al desenlace de muerte en estos pacientes, aumentando 833 veces la probabilidad de que suceda (0.041 C95% CI 1.08-64.56)
9. El ingreso a UTIP de igual manera es un factor asociado a muerte en los pacientes post TCPH que cursan con evento infeccioso, aumentando 46.54

Cronograma de actividades

Actividad	Mayo 2020- Junio 2020	Agosto 2020- Abril 2021	Mayo. 2021	Junio. 20201
Elaboración de protocolo	X			
Recolección de datos en expediente clínico		X		
Captura de datos			X	
Análisis estadístico				X
Interpretación de resultados				X
Redacción y entrega de tesis				X

Referencias bibliográficas

- 1) Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MD. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-6.
- 2) Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366-9.
- 3) Bortin MM, Rimm AA. Severe combined immunodeficiency disease. Characterization of the disease and results of transplantation. *JAMA* 1977;238:591-600.
- 4) Dinh-Toi Chu et al. Recent Progress of Stem Cell Therapy in Cancer Treatment: Molecular Mechanisms and Potential Applications. *Cells*. 2020 9, 563
- 5) Rubin RH, Schaffner A, Speich R. Introduction to the Immunocompromised Host Society consensus conference on epidemiology, prevention, diagnosis, and management of infections in solid-organ transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(suppl 1):S1-S4.
- 6) Kramer BS, Pizzo PA, Robichaud KJ, Witesbsky F, Wesley R. Role of serial microbiologic surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982;72(4): 561-568.
- 7) Upton A, Kirby et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531-40
- 8) Rivadeneyra, G; Avilés, M. Factores asociados a Complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Tesis. UNAM: México, 2019
- 9) Tomblyn et al. Guidelines for Preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients. A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: I 143-1238, 2009
- 10) Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007; 21:12-17.

- 11) Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Haploidentical bone marrow stem cell transplantation in human severe combined immunodeficiency. *Semin Hematol.* 1993;30:92-101. Discussion 102–104.
- 12) Passweg J, Tyndall A. Autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Semin Hematol.* 2007;44:278-285.
- 13) Powles R, Mehta J, Kulkarni S, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet.* 2000;355: 1231-1237.
- 14) Urbano-Ispizua A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: stem cell source. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20:265-280.
- 15) Cherry et al. Chapter 69 Opportunistic Infections in Hematopoietic Stem Cell transplantation. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Eight Edition. Elsevier. 2019: China
- 16) Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):257-272.
- 17) Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood.* 2007;110(8):3071-3077.
- 18) Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):505-514.
- 19) Dara, J, Dvorak, C. Chapter 2 Immunologic Recovery and Basis for Infections in the Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. Basis for Infections in the Pediatric . Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases. First Edition. Elsevier. 2021: China
- 20) Van Kraaij MG, Verdonck LF, Rozenberg-Arska M, Dekker AW. Early infections in adults undergoing matched related and matched unrelated/mismatched donor stem cell transplantation: a comparison of incidence. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(5):303-309.

- 21) Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*. 2001;98(10):2900-2908.
- 22) Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4872-4880.
- 23) Szabolcs P, Niedzwiecki D. Immune reconstitution after unrelated cord blood transplantation. *Cytotherapy*. 2007;9(2):111-122.
- 24) Storek J, Joseph A, Dawson MA, Douek DC, Storer B, Maloney DG. Factors influencing T-lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation*. 2002;73(7):1154-1158.
- 25) Reddehase MJ. Mutual Interference between cytomegalovirus and reconstitution of protective immunity after hematopoietic cell transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:294.
- 26) Inamoto Y, Flowers ME, Lee SJ, et al. Influence of immunosuppressive treatment on risk of recurrent malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118(2):456-463.
- 27) Almeida, T. Infectious complications in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients-A retrospective clinical and epidemiological cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2020 Oct;22

Limitación del estudio

Durante este estudio nuestra principal limitante fue la ausencia de expedientes o información incompleta de los mismos. Esto provocó que de ser un estudio proyectado a 95 pacientes sólo pudo analizarse la información referente a 38 de éstos pues son los únicos con los que contábamos con la información completa necesaria para la realización de este protocolo

Anexos



Robert A. Good (1922-2003)

Pionero en el estudio de pacientes con inmunodeficiencias primarias y el uso del trasplante de médula ósea para su tratamiento