

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA DE LA FIEBRE EN LOS PRIMEROS TREINTA  
DÍAS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS.**

**TESIS QUE PRESENTA:  
DRA. ANAHI TORRES FIERRO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
HEMATOLOGÍA**

**ASESORES:  
DR. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA.  
DRA. MARIA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS.**



---

**CIUDAD DE MEXICO**

**FEBRERO 2020.**



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.

**DOCTORA  
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI**

**DOCTOR  
EDUARDO TERREROS MUÑOZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA**

**DOCTOR  
MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA.  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA UNIDAD DE  
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL  
CICLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONRIDÉTICA CONRIDÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 15 de julio de 2019

M.E. Marco Alejandro Jiménez Oultra

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA DE LA FIEBRE EN LOS PRIMEROS TREINTA DÍAS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-168

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

**ATENTAMENTE**

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MI FAMILIA POR SU LEALTAD Y AMOR INCONDICIONAL**

**A MIS MAESTROS QUE ME ACOMPAÑARON DURANTE DIAS Y NOCHES  
ENTERAS CON PACIENCIA Y CARÍÑO.**

**DEDICADA A MI MADRE.**

**POR SU FORTALEZA, FIRMEZA, VALENTIA, INTELIGENCIA, CUIDADO Y  
PROFUNDO AMOR HACIA MI, DURANTE TREINTA AÑOS Y MUY  
SEGURAMENTE EL RESTO DE MI VIDA.**

**DEDICADA TAMBIEN A MIS PACIENTES**

**AQUELLOS QUE LUCHAN CONTRA EL CANCER CON TODO SU ANIMO,  
RETANDOSE A SI MISMOS FISICA Y MENTALMENTE, SOPORTANDO  
QUIMIOTERAPIA, INFECCIONES Y DEMAS COMPLICACIONES; QUE SON Y  
SERAN MI RAZON PARA CONTINUAR.**

## **INDICE**

<b>Índice</b>	<b>I</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>II</b>
<b>Datos personales del autor, asesor y tesis</b>	<b>III</b>
<b>Resumen</b>	<b>IV</b>
<b>Protocolo de Investigación</b>	
Marco Teórico	01
Pregunta de investigación	18
Planteamiento del Problema	18
Justificación	19
Objetivos	20
Hipótesis	21
Material y métodos	21
Resultados	31
Discusión	40
Conclusión	43
Bibliografía	44

## II. ABREVIATURAS

ANC	RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS
BUCY2	BUSULFÁN CON CICLOFOSFAMIDA
BUCY2	BUSULFÁN CON CICLOFOSFAMIDA
BUCYFLU	BUSULFAN CON CICLOFOSFAMIDA Y FLUDARABINA
BUFLU	BUSULFAN CON FLUDARABINA
<i>C. ALBICANS</i>	<i>CANDIDA ALBICANS</i>
<i>C. DIFFICILE</i>	<i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>
<i>C. LIPOLYTICA</i>	<i>CANDIDA LIPOLYTICA</i>
<i>CANDIDA SPP</i>	<i>CANDIDA ESPECIES.</i>
CDC	CENTROS PARA EL CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES
CIBMTR	CENTRO DE INVESTIGACION INTERNACIONAL DE TRASPLANTES DE SANGRE Y MÉDULA
CMNSXXI	CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
CMV	CITOMEGALOVIRUS
CPH	CÉLULA PROGENITORA HEMATOPOYÉTICA
CVC	CATÉTER VENOSO CENTRAL
CYGAT	CICLOFOSFAMIDA CON GLOBULINA ANTITIMOCITO
<i>E. COLI</i>	<i>ESCHERICHIA COLI</i>
<i>E. FAECALIS</i>	<i>ENTEROCOCO FAECALIS</i>
EICH	ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED
<i>ENTEROCOCCUS SPP ESPECIES DE ENTEROCOCO</i>	
FEG	FACTOR ESTIMULANTE DE GRANULOCITOS
HHV-6	VIRUS HERPES HUMANO TIPO 6
HLA	ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO
IMSS	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
K. OXYTOCA	<i>KLEBSIELLA OXYTOCA</i>
<i>KLEBSIELLA SPP. KLEBSIELLA ESPECIES.</i>	
LDH	DESHIDROGENASA LÁCTICA
MASCC	ASOCIACIÓN MULTINACIONAL PARA LA ATENCIÓN DE APOYO EN EL CÁNCER
MEL200	MELFALAN 200
<i>N.MENINGITIDIS</i>	<i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>
<i>P. AERUGINOSA</i>	<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>
<i>P. AERUGINOSA</i>	<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>
<i>S. AUREUS</i>	<i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>
<i>S. EPIDERMIDIS</i>	<i>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</i>
<i>S. HAEMOLYTICUS</i>	<i>STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS</i>
<i>S. HOMINIS</i>	<i>STAPHYLOCOCCUS HOMINIS</i>
<i>S. MALTOPHILIA</i>	<i>STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA</i>
<i>S. MITIS</i>	<i>STREPTOCOCCUS MITIS</i>
<i>S. PNEUMONIAE</i>	<i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>
<i>S. SPP.</i>	<i>ESPECIES DE ESTREPTOCOCO</i>
<i>S. VIRIDANS</i>	<i>STREPTOCOCCUS VIRIDANS</i>

SOCIEDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE AMÉRICA (IDSA)	
TBI-CY	IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL CON CICLOFOSFAMIDA
TCPH	TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
TTPA	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA
UMAE	UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
UTCPH	UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS	
UTMO	UNIDAD DE TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA
VSR	VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO
VZV	VIRUS VARICELA ZOSTER

### III. DATOS PERSONALES DE AUTOR, ASESOR Y TESIS.

<b>AUTOR</b> APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA NÚMERO DE CUENTA	TORRES FIERRO ANAHÍ 5567481193 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA HEMATOLOGIA 517236534
<b>ASESOR</b>  APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE  APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE	JIMÉNEZ OCHOA MARCO ALEJANDRO  CONTRERAS SERRATOS MARÍA MARGARITA
<b>TESIS</b> TÍTULO  NUMERO DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA DE LA FIEBRE EN LOS PRIMEROS TREINTA DÍAS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS. 61 2020 R-2019-3601-168

# PREVALENCIA Y ETIOLOGÍA DE LA FIEBRE EN LOS PRIMEROS TREINTA DÍAS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.

## IV. RESUMEN

### Antecedentes

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento terapéutico que pretende sustituir el sistema sanguíneo de un paciente enfermo por el de un donador sano histocompatible, en su mayoría, a fin de buscar erradicación de neoplasias hematológicas que sin este tratamiento tendrían un pronóstico fatal a corto plazo. A pesar de todos los avances en este campo, sigue siendo un procedimiento con varias complicaciones potenciales, principalmente los procesos infecciosos. La frecuencia de estas infecciones depende de la fase del trasplante, los procedimientos asociados al mismo, el régimen de acondicionamiento, la enfermedad subyacente, así como las comorbilidades del paciente.

Se ha reportado que las infecciones afectan aproximadamente al 20-30% de los receptores de TPH alogénico y 5% de los receptores de TPH autólogo, describiendo que el 25% de los casos se debe a estafilococos coagulasa negativos y enterobacterias, en su mayoría *E. coli* seguido de *P. aeruginosa* y *S. Aureus*. La epidemiología y prevalencia de cepas resistentes difieren significativamente entre los centros de trasplante.

### Objetivo.

Determinar la prevalencia y etiología de la fiebre en los primeros 30 días posteriores al TPH en pacientes de la UTMO de la UMAE CMNSXXI Hospital de Especialidades.

### Material y métodos

Se realizó un estudio tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, en pacientes sometidos a TPH en la UTMO del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Desde enero de 2015 a Junio de 2019. Se incluirán todos los pacientes trasplantados que hayan presentado fiebre los primeros 30 días posterior al procedimiento. En todos los sujetos incluidos se revisaron expedientes y bases de datos de laboratorio de microbiología para determinar la etiología de la fiebre. Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 21 registrando los valores de cada variable. Los datos se presentaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión con tablas y gráficos. Las variables cualitativas se analizarán mediante la prueba X<sup>2</sup> de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon y t de Student pareada dependiendo de si se ajusta o no a la curva de distribución normal. Se consideró un nivel de significancia de  $p < 0.05$ . Se calculó un tamaño de muestra mediante el programa EPI-INFO de 54 pacientes.

### Resultados

Se analizaron 121 pacientes trasplantados, con una mediana de edad de 33 años (16 a 66); el 55% (67) fueron varones. El diagnóstico más frecuente previo al trasplante fue Leucemia Linfoblástica Aguda (40%) seguido de Leucemia Mieloblástica Aguda (22%). El trasplante de tipo Alogénico correspondió a 101 pacientes (83%) mientras el autólogo 20 (16%). El esquema de acondicionamiento empleado con mayor frecuencia fue BUCY2 (busulfán/ciclofosfamida) siendo mieloablatoivo. La mediana de cuenta celular de  $5.62 \times 10^6$  (1.67-28). El injerto mieloide ocurrió en un rango de 8 a 16 días, mediana 12 días. Se

encontró una prevalencia de fiebre en los primeros 30 días de trasplante en 111 de los 121 pacientes lo que correspondió a 91.7%. Se encontraron infecciones microbiológicamente comprobables en 61 pacientes (50%). El hemocultivo resultó el medio con más aislamientos, siendo los cocos gram + los más prevalentes con 9 casos seguidos de la *E. Coli* con 7 casos. En cuanto a los urocultivos, *E. Coli* y *E. Faecalis* resultaron los aislamientos más frecuentes con 7 y 5 casos respectivamente. Las infecciones corroboradas de catéter con aislamiento bacteriano se presentaron en 9 casos. Radiológicamente se encontraron 8 casos de neumonía. Casi todos los microorganismos aislados resultaron sensibles a los antimicrobianos de uso común en neutropenia febril (vancomicina y carbapenémico). Con evidencia de 2 casos de resistencias. La supervivencia global de 99.2 % a los 30 días y mortalidad relacionada al trasplante de 0.8%.

### **Conclusión**

La prevalencia de la fiebre en los primeros 30 días posteriores al TCPH en pacientes de la UTMO del HE de la UMAE CMNSXXI es del 91.7%, siendo relacionadas con mayor frecuencia a cocos gram positivos sensibles, siendo *S. Epidermidis* el germen aislado.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Definición, historia del trasplante de progenitores hematopoyéticos**

La palabra trasplante, proveniente de raíces latinas, es utilizada desde la antigüedad para referirse a la acción de trasladar una planta con raíz, de un lugar a otro, tiene su connotación médica en el siglo XIX para referirse al paso de órganos entre individuos.<sup>1</sup> Es definido por la ley general de salud como la transferencia de un órgano, tejido o células de una parte del cuerpo a otra, o de un individuo a otro, integrándose al organismo para reemplazar su función.<sup>2</sup>

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento curativo, que tiene la finalidad de sustituir el sistema hematopoyético de un enfermo con el de un donador sano histocompatible, con el fin de curar una neoplasia o corregir defectos congénitos y adquiridos en la producción de células sanguíneas, inmunodeficiencias, y toxicidad ante altas dosis de quimioterapia; además de tener un efecto inmunomodulador que favorece la curación de malignidades. Inicialmente el trasplante era considerado como un tratamiento de rescate para enfermedades primarias medulares sin embargo, actualmente es un abordaje válido de ingeniería celular para tumores sólidos, hemoglobinopatías, enfermedades autoinmunes, desordenes hereditarios del metabolismo, desordenes de histiocitos y otros trastornos no malignos, todas ellas sin el procedimiento se considerarían incurables.<sup>3,4</sup>

Se tienen registros publicados del primer TCPH en 1939, con el diagnóstico de anemia aplásica secundaria a sales de oro, fue infundido, con medula extraída directamente de su hermano, compatible únicamente con el grupo sanguíneo; el desenlace fue fatal a los 5 días posterior al trasplante. Desde entonces a la fecha existen avances en la técnica que permiten que más de 125,000 pacientes alrededor del mundo, se encuentren vivos a 5 años del procedimiento. El descubrimiento que marcó la pauta para el desarrollo del primer trasplante exitoso inició con la definición del sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) en los años 60's en conjunto con la descripción jerárquica de la hematopoyesis, partiendo de que una sola célula multipotencial es capaz de autorrenovarse y diferenciarse en

células más especializadas. Con lo anterior en 1968 se realizó el primer TCPH en una paciente con inmunodeficiencia común variable, la cual se documentó sobrevivida por más de 25 años. Posteriormente con la introducción de la citometría de flujo y el inmunofenotipo, se pudo caracterizar adecuadamente la célula progenitora o “stemcell”, permitiendo cuantificar el número necesario para el injerto estable, y la recolección periférica de las mismas por medio de aféresis. Recientemente con los nuevos esquemas de inmunosupresión se han realizado exitosamente trasplantes de donadores no relacionados, incluyendo sangre periférica y cordón umbilical. Lo precedente permitió que en 1990 se otorgara el Premio Nobel de Medicina al Dr. E.D Thomas considerado como el padre del TCPH. <sup>4,5</sup>

### **Clasificación del TCPH**

Se dispone de 3 categorías dependiendo del donador de CPH:

- Autólogo. La fuente de obtención celular es el mismo paciente
- Singénico. La fuente de obtención celular es un gemelo idéntico
- Alogénico. La fuente de obtención celular, es otro individuo de la misma especie. Teniendo entre las opciones el alogénico relacionado, el alogénico no relacionado así como el haploidéntico

El origen de las CPH, está decidido básicamente tanto en la disponibilidad del donador, así como la enfermedad por la que el paciente es trasplantado. Aunque el donador ideal en enfermedades malignas es alogénico relacionado, por presentar menor enfermedad injerto contra huésped (EICH) no obstante solo el 25% de los pacientes tienen acceso a esta fuente debido a la compatibilidad de HLA. Los donadores singénicos están disponibles en menos de 1% de los casos. La posibilidad de encontrar un donador no relacionado, en registro de voluntarios sanos o en bancos de cordón es aproximadamente de 30-40%. <sup>8</sup>

Según el mecanismo de obtención de CPH, los trasplantes pueden ser clasificados en:

- Médula ósea. Procedimiento tradicional en el cual se cosechan las CPH mediante punciones a cresta iliaca posterior, bajo anestesia general en quirófano, obteniendo 5-10 ml por punción requiriendo

200-300 aspiraciones. Como características el injerto es más tardío pero hay menos EICH.

- Recolección de sangre periférica. Procedimiento en el que se aplica factor estimulante de granulocitos (FEG) 5 días previo a la cosecha de CPH, con el fin de movilizar las células CD34+ de médula ósea a sangre periférica, para finalmente ser recolectadas por un instrumento de aféresis en el banco de sangre. Como características el injerto es temprano, pero hay mayor EICH.
- Sangre de cordón umbilical. Se obtienen CPH, de bancos de sangre de cordón previamente tipificados HLA. Como características tienen un considerable retraso en el injerto, con mayor porcentaje de falla del mismo, sin embargo la posibilidad de generar EICH es mínima, y se disminuye el riesgo en general de presentar infecciones transmisibles por el hemocomponente<sup>7</sup>.

### **Acondicionamiento, clasificación y principios fisiológicos**

La combinación de agentes químicos o físicos aplicados previo al TCPH son conocidas como régimen de acondicionamiento o de preparación y es pieza crucial en la toxicidad y efectividad del mismo. Los objetivos del acondicionamiento son tres:

1. Creación de espacio. Partiendo de la premisa de que las CPH se encuentran en el nicho estromal de la médula ósea, se deben erradicar las CPH del hospedero, a fin de que las mismas del donador puedan tener acceso al nicho y posteriormente tengan la capacidad de injertar.
2. Inmunosupresión. Se requiere con el fin de eliminar o modular el sistema inmune del receptor para prevenir el rechazo de las células trasplantadas por el resto de las células del hospedero, la intensidad de la inmunosupresión previa y posterior del acondicionamiento es uno de los mecanismos angulares en la prevención de la EICH. A mayor inmunosupresión del régimen mejores son las oportunidades de injerto.
3. Reducción de la carga tumoral. El control de la malignidad es el objetivo

principal del trasplante en la mayoría de las enfermedades hematológicas, para lo anterior, el régimen de acondicionamiento proporciona la intensidad suficiente, explotando el efecto dosis respuesta con la quimioterapia o radioterapia, que en otros contextos, fuera del trasplante tendrían alta toxicidad hematológica.<sup>9,10</sup>

Dependiendo de la intensidad de la mielosupresión del régimen de acondicionamiento se clasifican en:

- Acondicionamiento mieloablatoivo. Es aquel que utiliza dosis de alquilantes o radioterapia que no permiten recuperación autóloga de la hematopoyesis del hospedero. Indispensablemente necesitará la infusión de CPH de un donador para prevenir la muerte relacionada con aplasia medular. De manera estándar los regímenes mas frecuentes serían BUCY2 (busulfán con ciclofosfamida, en su segunda versión con ajuste de ciclofosfamida) y TBI-CY (Irradiación corporal total con ciclofosfamida).
- Acondicionamiento no mieloablatoivo. Es aquel que provocará depleción del sistema inmune, no necesariamente se la requiere infusión de CPH para lograr recuperación medular, sin embargo la inmunosupresión será suficiente para lograr el injerto de las CPH del donador en el hospedero. Ejemplos frecuentes son esquemas de globulina antitimocito, fludarabina o irradiación corporal total solos, para patologías neoplásicas de lento crecimiento o no neoplásicas.
- Acondicionamiento intensidad reducida. Cualquier régimen que no cumple los criterios anteriores se denomina intensidad reducida; es decir, de intensidad y tiempo de recuperación variable y de acuerdo a las dosis usadas de medicamentos puede o no requerirse la infusión de CPH como rescate. Tienen su utilidad en pacientes con mayor edad o comorbilidad en los cuales un esquema mieloablatoivo tendría mayores riesgo que beneficios.<sup>9,10</sup>

## **Fases del trasplante de médula ósea.**

Tanto en pacientes adultos como pediátricos sometidos a trasplante, el injerto se define como el punto en el que el recuento absoluto de granulocitos es superior a 500 /  $\mu$ L y el recuento de plaquetas es superior a 20,000 X 10<sup>6</sup>, manteniéndose sin soporte trasfusional por al menos 3 días.

El procedimiento del TCPH, según temporalidad de eventos puede ser dividido en 5 fases, con complicaciones específicas de cada una:

1. Fase de quimioterapia. Inicia desde la aplicación del esquema del acondicionamiento y hasta el día de la infusión de CPH autólogas o de donador alogénico (día -10 al día 0).
2. Fase citopénica. Inicia con la infusión de CPH y termina con el injerto leucocitario de las células del donador. En esta fase el paciente desarrolla pancitopenia o mielosupresión. (día 0 al día +15 aproximadamente).
3. Fase recuperación temprana. Inicia con el injerto de neutrófilos y termina al día +30 del TCPH, en este periodo pueden iniciar las manifestaciones clásicas de la EICH. (Desde el injerto al día +30).
4. Fase convalecencia temprana. Inicia el día +30 hasta el 1er año postrasplante. Se caracteriza por inmunodeficiencia a pesar de la normalización de células sanguíneas. Comúnmente termina al tener subpoblaciones linfocitarias normales (desde el día +30 al día +365).
5. Fase convalecencia tardía. Se caracteriza por la reconstitución inmune del receptor, aparición o cronicidad del EICH y aparición de complicaciones a largo plazo (desde el día +365 en adelante)<sup>1,12</sup>.

## **Neutropenia en el trasplante de médula ósea.**

Los pacientes con cáncer que reciben terapia antineoplásica citotóxica a altas dosis tienen como efecto adverso la disminución hematopoyética y el daño a la integridad de las barreras mucosas, consecuencia de ello, corren el riesgo de una infección al presentar neutropenia y múltiples puertas de entrada a los microorganismos patógenos<sup>13</sup>.

El efecto del tratamiento citotóxico a nivel medular es la depleción de los progenitores hematopoyéticos con las subsecuentes citopenias. La presencia de neutropenia es definida como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1500 células /microL, siendo grave cuando el ANC es <500 células/microL. El riesgo de infección clínicamente importante aumenta a medida que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 células/microL y es mayor en aquellos con una duración prolongada, la cual se refiere a la que dura más de siete días<sup>13,14</sup>.

Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea cursan con neutropenia profunda y prolongada, por lo que tienen un riesgo particularmente alto de infecciones graves; especialmente en la fase previa al injerto. Debido a que los pacientes neutropénicos no pueden montar respuestas inflamatorias adecuadas, suelen ocurrir infecciones graves con síntomas y signos mínimos. En tales casos, la fiebre es a menudo el único signo de infección; con tendencia a la rápida progresión e inestabilidad hemodinámica así como otras complicaciones potencialmente mortales<sup>15</sup>. La fiebre en pacientes neutropénicos se define como una temperatura oral única mayor de 38.3°C (101 ° F) o una temperatura de 38.0 ° C (100.4 ° F) mantenida durante más de una hora<sup>13-15</sup>.

El reconocimiento temprano de la fiebre en el contexto de un paciente neutropénico demanda el inicio de una terapia antibacteriana sistémica empírica con prontitud para evitar la progresión a sepsis y posiblemente la muerte<sup>16</sup>. El riesgo de complicaciones sistémicas asociadas a neutropenia febril se basa en la presencia de un recuento menor de 500 células/microL, duración mayor a 7 días, particularmente aquellos individuos que presentan comorbilidades como disfunción hepática o renal significativa. Esta evaluación de riesgo dicta el enfoque de la terapia, incluida la

necesidad de administración de antibióticos específicos intravenosos y hospitalización prolongada.

Una alternativa al uso de los criterios clínicos descritos anteriormente es utilizar el índice de riesgo de la Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en el Cáncer (MASCC), que es una herramienta validada para medir el riesgo de complicaciones médicas relacionadas con la fiebre neutropénica<sup>17</sup>.

El procedimiento básico de diagnóstico de neutropenia febril consiste en la exploración física; los pacientes deben ser explorados a fondo para detectar infecciones previas o prevalentes, (situación relevante durante la neutropenia inducida por el tratamiento). El examen clínico debe realizarse con especial atención a la piel, mucosas, sitios de punción, de salida de catéter vascular, pulmones y la región perianal<sup>17,18</sup>.

Las pruebas de laboratorio de referencia incluyen un hemograma, enzimas hepáticas, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, LDH, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, pruebas de coagulación (INR, TTPa), proteína C reactiva, galactomanano y análisis de orina. A excepción del análisis de orina, se recomienda repetir estos de manera regular, dos veces por semana, sobre todo durante la neutropenia persistente. Debe ser tomado un mínimo de dos pares de hemocultivos centrales y periféricos, antes del inicio de la terapia con antibióticos. Los niveles de procalcitonina o citocinas no se recomiendan para los diagnósticos de referencia de manera rutinaria<sup>18</sup>.

El examen clínico completo debe ser actualizado y repetir seriamente mientras el paciente permanezca febril. Ya que puede revelar un foco presumible de infección y permitir un tratamiento antimicrobiano dirigido a patógenos típicamente implicados en lugar de un tratamiento empírico<sup>17-19</sup>.

Se recomienda realizar radiografías de tórax y abdomen para la estadificación de la enfermedad subyacente. La ecografía ha de considerarse un examen de referencia antes de la quimioterapia para detectar anomalías preexistentes y facilitando la comparación con estudios posteriores. La realización de estudios tomográficos se recomiendan sobretodo en pacientes de alto riesgo<sup>16-19</sup>.

De manera sencilla se requiere de:

- a) Descartar causas no infecciosas de fiebre,
- b) Identificar por medio de un enfoque clínico y / o patógenos causales,
- c) Evaluar la gravedad de la respuesta inflamatoria para identificar tempranamente a los pacientes que necesiten cuidados intensivos.

El motivo para la selección de agentes antimicrobianos empíricos es el resultado reportados de estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y a los microorganismos identificados en pacientes con infecciones documentadas por *S. aureus*, *S. spp.*, enterococos, *estafilococos* coagulasa negativos, enterobacterias gram negativas y *Pseudomonas*.

Los antibacterianos de amplio espectro deben administrarse lo antes posible es decir, dentro de los 60 minutos posteriores al diagnóstico, y en dosis completas, ajustados para la función renal ó hepática. Además, la evaluación diagnóstica debe obtenerse rápidamente.

El objetivo de la terapia empírica es cubrir los patógenos más probables y virulentos que pueden causar rápidamente infecciones graves o potencialmente mortales en pacientes neutropénicos. Aplicando los siguientes principios generales: La selección inicial de antibióticos debe guiarse por la historia del paciente, las alergias, los síntomas, los signos, el uso reciente de antibióticos, los datos de cultivo, y el conocimiento de los patrones de susceptibilidad de los patógenos nosocomiales institucionales. Lo ideal es que los antibióticos sean bactericidas. La respuesta clínica, los resultados de cultivos y la susceptibilidad de los agentes patógenos deben ser monitoreados de cerca, y la terapia ajustarse de manera oportuna en respuesta a esta información. El manejo de líquidos y electrolitos es importante debido al incremento de las pérdidas insensibles por la fiebre, presencia de vómitos ó diarrea, teniendo metas de uresis > 0.5ml / kg por hora<sup>18</sup>.

Aunque las bacterias gram positivas son los patógenos más frecuentes identificados durante los episodios de fiebre neutropénica, es importante cubrir ampliamente los patógenos gramnegativos, por su virulencia y asociación con sepsis; además, los organismos gramnegativos continúan causando la mayoría de

las infecciones en sitios fuera del torrente sanguíneo (p. Ej., Tracto respiratorio, tracto biliar, tracto gastrointestinal, tracto urinario y piel). Aunque las bacterias anaeróbicas están presentes en abundancia en el tracto gastrointestinal, por lo general no es necesario incluir una cobertura específica de antibióticos anaeróbicos en el régimen empírico inicial<sup>18-23</sup>. Se produjo bacteriemia anaeróbica en solo el 3.4 por ciento de los episodios en una gran serie de pacientes con cáncer en Francia, y las bacterias anaeróbicas a menudo forman parte de infecciones polimicrobianas.

A medida que aumenta la duración de la neutropenia profunda, aumenta el riesgo de infecciones fúngicas invasivas (p. Ej., Candidiasis, aspergilosis invasiva)<sup>19</sup>.

El régimen inicial de cobertura antimicrobiana es de suma importancia, es por ello que la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) sugiere el siguiente enfoque para la terapia inicial de pacientes con neutropenia febril de alto riesgo:

1. Inicio de la monoterapia con un agente antipseudomonal beta-lactamasa, como cefepime, meropenem, imipenem-cilastatina, o piperacillin-tazobactam. La monoterapia con ceftazidima también ha demostrado ser eficaz y se sigue usando en algunos centros de cáncer. Sin embargo, muchos expertos evitan la monoterapia con ceftazidima debido a las crecientes tasas de resistencia entre las bacterias gramnegativas y su actividad limitada contra las bacterias grampositivas, como los estreptococos, en comparación con las alternativas más nuevas <sup>24</sup>. La dosis de estos agentes para pacientes con función renal normal es: Cefepima 2 g IV cada ocho horas, Meropenem 1 g IV cada ocho horas, Imipenem-cilastatina 500 mg IV cada seis horas, Piperacilina-tazobactam 4.5 g IV cada seis a ocho horas, Ceftazidima 2 g IV cada ocho horas<sup>18-24</sup>.

2. Agregar otros antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, fluoroquinolonas ó vancomicina) al régimen inicial en pacientes con presentaciones complicadas (por ejemplo, hipotensión ó cambios en el estado mental), hallazgos focales (por ejemplo, neumonía o celulitis). La vancomicina debe agregarse en ciertos pacientes, con sospecha de infección relacionada con el catéter, infección de la piel o tejidos blandos, neumonía, o inestabilidad hemodinámica<sup>25</sup>.

3. Implementación de cobertura anaeróbica si hay evidencia de mucositis necrotizante, sinusitis, celulitis periodontal, celulitis perirectal, infección intraabdominal, infección pélvica o bacteriemia anaeróbica.

4. En pacientes alérgicos a la penicilina: Aquellos con antecedentes de una reacción de hipersensibilidad de tipo I no deben recibir betalactámicos ni carbapenémicos. Los regímenes empíricos alternativos incluyen ciprofloxacina más clindamicina o aztreonam más vancomicina<sup>13-15</sup>.

5. La cobertura antimicótica empírica debe considerarse en pacientes de alto riesgo que tienen fiebre persistente después de cuatro a siete días de un régimen antibacteriano de amplio espectro y ninguna fuente identificada de la fiebre. Las ulceraciones orales pueden deberse al virus del herpes simple o *Candida spp.* Por lo tanto, la adición de aciclovir o fluconazol puede estar justificada si estos hallazgos están presentes<sup>26</sup>.

Otro aspecto importante es la persistencia de la fiebre determinada en el tiempo promedio de defervescencia tras el inicio de antibióticos empíricos en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, incluidos los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), en los cuales es de cinco días, en contraste con solo dos días para pacientes con tumores sólidos. La modificación del régimen antibacteriano inicial no son necesarias para la fiebre persistente sola. Sin embargo, los pacientes que permanecen febriles después del inicio de los antibióticos empíricos deben reevaluarse para detectar posibles fuentes infecciosas. Los factores clave en el manejo de los pacientes con fiebre persistente incluyen si el paciente está clínicamente estable, si existe un sitio identificado de infección y en cuanto tiempo se espera que el paciente se recupere de la neutropenia. Se debe considerar la posibilidad de añadir un tratamiento antifúngico empírico<sup>13</sup>.

La frecuencia creciente de infecciones bacterianas gram negativas multirresistentes está forzando el uso renovado de agentes más antiguos que se han utilizado con poca frecuencia en pacientes con cáncer neutropénico febril, como colistina y fosfomicina; también otros agentes más nuevos, como la tigeciclina. De manera similar, los organismos grampositivos resistentes a los betalactámicos o

glicopéptidos han forzado el uso de lipopéptidos (daptomicina) y oxazolidinonas (linezolid)<sup>17</sup>.

### **Complicaciones infecciosas del trasplante de médula ósea.**

La secuencia de inmunosupresión permite la clasificación de las infecciones en las siguientes 4 etapas distintas:

- Período previo al trasplante.
- Período previo al injerto (aproximadamente 0-30 días después del trasplante).
- Período de postinjerto (aproximadamente 30-100 días después del trasplante).
- Período post-trasplante tardío ( $\geq 100$  d después del trasplante).

En general, se considera que las complicaciones infecciosas tempranas son aquellas que ocurren antes del día 100, y las complicaciones infecciosas tardías generalmente se refieren a las que ocurren durante la etapa 4 (es decir,  $\geq 100$  días después del trasplante)<sup>27</sup>.

#### **Período previo al trasplante.**

Las infecciones durante el período previo al trasplante son muy heterogéneas, ya que el estado basal del receptor y la terapia de acondicionamiento son determinantes del riesgo de infección durante este período. La neutropenia preexistente o el compromiso de las barreras de defensa provocan infecciones en esta etapa. Es por ello que antes del trasplante, es necesario realizar un cribado para identificar posibles focos sépticos y correlacionar los agentes infecciosos que pueden poner al paciente en riesgo de muerte luego de la inmunosupresión.

La mayoría de las infecciones que ocurren en este período son secundarias a bacilos gramnegativos aeróbicos, como especies de *Klebsiella spp.* y *E. coli*. Las infecciones locales comúnmente involucran piel y tejidos blandos, la cavidad oral o el tracto urinario (60%), mientras que la sepsis (24%) y la neumonía (10%) ocurren con menor frecuencia. Como resultado de la naturaleza local de la mayoría de las

infecciones durante esta etapa, las tasas de gravedad y mortalidad asociadas continúan siendo bajas.

### **Período previo al injerto.**

Este periodo comprende los días 0-30 días después del trasplante. La fase preinjerto en el paciente sometido a TPH varía según el tipo de trasplante, siendo para el alogénico un periodo generalmente más largo que en el paciente sometido a trasplante autólogo. De manera que entre más prolongada ésta, existe mayor exposición del receptor alogénico a la neutropenia, lo que conlleva a un mayor riesgo de infección, agregándose incluso la presencia de un acceso vascular. Las fuentes de patógenos para la infección durante este período son la flora de la piel del paciente, la flora oral y la flora del tracto gastrointestinal. Las infecciones predominantes durante la fase de preinjerto del trasplante son bacterianas y ocurren en 15%-50%. La primera fiebre que se desarrolla en el postransplante del receptor generalmente es causada por un patógeno bacteriano; sin embargo, aislar el organismo responsable o determinar la fuente de infección es inusual. Al igual que en el paciente neutropénico febril, se ha producido un cambio en los agentes etiológicos de la bacteriemia en estos pacientes<sup>28-30</sup>.

En la década de 1980, los bacilos gramnegativos como las especies de *Klebsiella* y *P. aeruginosa* fueron los más comunes. Sin embargo, con el uso creciente de catéteres permanentes y el uso cada vez mayor de profilaxis con fluoroquinolonas antibacterianas desde la década de 1990, los microorganismos gram positivos se han vuelto más frecuentes siendo actualmente los agentes etiológicos más comunes. Las infecciones estafilocócicas secundarias a estafilococos coagulasa negativos y *S. aureus* son las más prevalentes y generalmente son el resultado de infección a nivel de catéter venoso central<sup>31</sup>. Las infecciones por estreptococos, especialmente el grupo de *S. viridans*, están asociadas con la mucositis y el uso de profilaxis con antibióticos.

Las infecciones pulmonares usualmente ocurren más tarde en el transcurso del trasplante, pero hasta el 35% de estos tipos de infecciones ocurren en la fase previa

al injerto. Al igual que con la neumonía en el paciente inmunocompetente, la recuperación de un organismo es rara (<20%). El uso empírico de la terapia con antibióticos de amplio espectro para los episodios febriles en el paciente sometido a trasplante ha reducido la incidencia de neumonías bacterianas. Las cuales actualmente tienen una incidencia del 12%-15% en los primeros 100 días después del trasplante y se observan con más frecuencia en receptores de trasplante alogénico. Secundarias a agentes como hongos oportunistas<sup>32</sup>.

Otro sitio de infección en este grupo de pacientes compromete el tracto gastrointestinal particularmente el colon, condición denominada colitis neutropénica. La cual se caracteriza por el engrosamiento de la pared intestinal, especialmente alrededor de la región del ciego. En ella se pueden observar masas cecales y neumatosis de la pared intestinal por métodos de imagen (ecografía y tomografía). La etiología de la inflamación intestinal observada es polimicrobiana ya que la flora que generalmente coloniza el tracto gastrointestinal, organismos gran negativos y anaerobios, se vuelve patógena, con una tasa de mortalidad que va desde el 50% al 100%. Una consecuencia del uso de antibióticos de amplio espectro en este grupo de pacientes es la erradicación o la alteración significativa de la flora normal colonizadora del tracto gastrointestinal. Situación que ha conducido al desarrollo de la enfermedad asociada a *C. difficile* con mayor frecuencia en esta población de pacientes.

Otras infecciones bacterianas inusuales son las causadas por *Mycobacterium*, *Nocardia*, esta última reportada en individuos con enfermedad pulmonar con nódulos con o sin infiltrados pulmonares.

Las infecciones fúngicas invasivas son una de las principales causas de mortalidad infecciosa después del trasplante alogénico. Se ha informado que la incidencia de infecciones fúngicas invasivas es del 10% -20%. Siendo asociados a periodos de neutropenia prolongada, recepción de terapia antimicrobiana de amplio espectro, acceso vascular central y exposición a estos agentes.

La infección por herpesvirus humano 6 (HHV-6) también puede ser causa de fiebres no diagnosticadas durante el período previo al injerto. Es posible la

reactivación de infecciones por Virus Varicela Zóster aunque esta situación es poco frecuente.

### **Período postinjerto.**

El período posterior al injerto se anuncia por la resolución de la neutropenia grave que está presente antes del injerto y continúa hasta el día 100 después del trasplante. Las defensas de barrera que se vieron comprometidas en la fase anterior han comenzado a sanar en esta fase, factores agregados son la presencia de inmunidad alterada (EICH aguda y el uso de agentes inmunosupresores) como parte del proceso.

Las infecciones bacterianas se vuelven menos frecuentes durante el período post-injerto, excepto aquellos con acceso vascular central. Estos pacientes tienen un riesgo continuo de infecciones secundarios a bacterias estafilocócicas.<sup>33-36</sup>

Los patógenos más importantes durante la fase posterior al injerto son los virus del herpes, especialmente el citomegalovirus (CMV). El CMV permanece latente en los leucocitos de sangre periférica y se reactiva en pacientes seropositivos o se manifiesta como una infección primaria en pacientes que fueron seronegativos antes del trasplante pero que recibieron células madre de un donante seropositivo. Las infecciones activas por CMV pueden ser asintomáticas, pero las infecciones sintomáticas por CMV se manifiestan como neumonía, hepatitis y colitis, con una alta tasa de mortalidad asociada. Esta infección ocurre más comúnmente en receptores de trasplante alogénico con factores de riesgo asociados que incluyen seropositividad del receptor, diferencias de histocompatibilidad, agotamiento de células T de las células recibidas, donante no relacionado, mayor edad, profilaxis intensa de enfermedad injerto contra huésped e intensidad de los regímenes de acondicionamiento citorreductores. El riesgo de adquirir CMV en pacientes que son seronegativos proviene también de la transfusión de productos sanguíneos y del contacto sexual<sup>37</sup>. De los pacientes que

se han sometido a trasplante que adquieren infección por CMV, mueren entre 15% y 20%. La neumonía por CMV se asocia con una tasa de letalidad del 80% -90%<sup>38</sup>.

Las infecciones por adenovirus se han reportado con una incidencia de entre el 4.9 al 20.9% de los pacientes sometidos a trasplante, causantes de cuadros de hepatitis, pancreatitis, colitis, cistitis hemorrágica, neumonía, nefritis, meningoencefalitis. Lo anterior con mortalidad reportada que va del 18 al 60%. Los virus respiratorios adquiridos en la comunidad, como el virus sincitial respiratorio (VSR), la influenza, la parainfluenza y los picornavirus con mortalidad alta, hospitalización prolongada y progresión a neumonía<sup>39,40</sup>.

Los estudios recientes se han centrado en el grupo de virus herpes, particularmente HHV-6. El cual conduce a la seroconversión asintomática, sin embargo puede asociarse con enfermedades febriles prolongadas y encefalitis, neumonitis intersticial y falla injerto<sup>40-43</sup>.

Durante este periodo también se presenta otra complicación bien conocida cistitis hemorrágica es una complicación bien conocida del TPH y se sabe que es causada por dos virus: adenovirus y virus BK siendo este último mas prevalente en estudios recientes<sup>44,45</sup>.

Las infecciones parasitarias causadas por *Toxoplasma gondii* y *Pneumocystis jiroveci* este último característico de cuadros neumónicos es frecuente en aquellos individuos que no cumplen con la profilaxis adecuada. La toxoplasmosis también se ha descrito en un pequeño número de pacientes<sup>46-49</sup>.

### **Período posterior al trasplante**

El período posterior al trasplante se anuncia por la recuperación de la inmunidad celular y la humoral. Esta fase comienza el día 100 y continúa hasta suspensión de la inmunosupresión. En este periodo toma relevancia la presencia de la EICH ya que en pacientes con dicha enfermedad que se han sometido a un trasplante alogénico y que han recibido terapia posterior con altas dosis de

corticosteroides están en riesgo de infección por *Aspergillus* e infecciones por *Candida*. La EICH y su tratamiento también colocan al paciente en mayor riesgo de infección viral con CMV y VZV.<sup>50,51</sup>

De igual modo las infecciones por adenovirus presentan tasas de mortalidad más altas en pacientes con enfermedad adenoviral diseminada (61%) y neumonía adenoviral (73%).

La EICH crónica conduce a una asplenia funcional en estos pacientes, por lo tanto, a una mayor susceptibilidad a las bacterias encapsuladas (p. Ej., *S. pneumoniae*, *N.meningitidis*). La fungemia sistémica no se observa comúnmente en esta etapa, pero pueden presentarse candidiasis orofaríngea e infecciones por *Aspergillus* no pulmonares y diseminadas<sup>52-54</sup>.

Por otra parte existe una variedad de técnicas disponibles para prevenir las infecciones antes descritas en los sujetos sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. Estas técnicas han sido emitidas por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) quien proporciona directrices para prevenir infecciones oportunistas. Los hospitales que realizan TPH deben tener instalaciones diseñadas apropiadamente contando con habitaciones que incluyan filtros de aire (HEPA) de 12 intercambios de aire por hora. Los filtros HEPA deberían poder eliminar partículas de hasta 0.3 µm de diámetro como mínimo. Se ha demostrado que las salas de flujo de aire laminar, en las que el aire se mueve en una dirección, protegen a los pacientes de las infecciones por *Aspergillus* durante los brotes. Las habitaciones deben tener una presión de aire positiva en comparación con el pasillo a menos que albergue a un paciente que tenga una enfermedad activa con un patógeno que tenga transmisión en el aire; en ese caso, se recomienda una sala de presión negativa. Las políticas y procedimientos deben figurar en el manual de control de infecciones del hospital para abordar cuestiones de construcción, renovación, limpieza, aislamiento y precauciones de barrera. Se debe enfatizar fuertemente en el lavado de manos para prevenir la transmisión nosocomial de las infecciones. La mayoría de los investigadores

recomiendan que no se permitan las plantas y las flores secas o frescas en las habitaciones, aunque no se ha demostrado de manera concluyente que la exposición cause infecciones por hongos. Los trabajadores de la salud deben seguir una política de vacunación. Los reglamentos de visita también deben cumplirse estrictamente, en particular para los niños con enfermedades potencialmente infecciosas. El cuidado bucal y de la piel debe ser enfatizado a los pacientes durante todo el proceso.

Las estrategias de vida segura después del trasplante una vez dados de alta a su domicilio también son importantes para discutir con los receptores. Esto debería incluir una discusión sobre cómo evitar las exposiciones infecciosas del medio ambiente, las prácticas de sexo seguro, la seguridad de las mascotas, la seguridad de los alimentos y el agua, la seguridad de los viajes y la necesidad de un esquema de vacunación de acuerdo a la reconstitución inmune. La reinmunización se requiere para la mayoría de los receptores de trasplante autólogo y alogénico porque pierden inmunidad a las enfermedades comunes de la infancia. La inmunización debe ocurrir en el primer y segundo año después del trasplante. Todas las vacunas no vivas deben administrarse, y los refuerzos para toxoide diftérico y tetánico deben continuarse cada 10 años. Los pacientes deben recibir vacunas contra la gripe estacional de por vida. Las vacunas con virus vivos, como el sarampión, las paperas y la rubéola, no deben administrarse hasta al menos dos años después del trasplante, y el paciente ya no debe tener EICH activa y no debe estar bajo terapia inmunosupresora.<sup>55, 56</sup>

### **Fiebre en los primeros 30 días de trasplante de progenitores hematopoyéticos.**

Hayatshahi y sus colegas informan una tasa de 63.2% de fiebre neutropénica postrasplantados. En un estudio realizado por Luznik, et. al., se reporta que la tasa de fiebre asociada a neutropenia fue del 51% durante los primeros 60 días.

En 2018 Safayi y cols realizaron un estudio retrospectivo y transversal de 49 pacientes con leucemia mieloide aguda sometidos a TPH alogénico de 2006 a 2013 donde reportaron una incidencia de fiebre en 48 pacientes con una media de 7 días después del trasplante con tasa de sepsis severa fue de 6.1%. Siendo el sitio más común de infección fue el pulmón (70%). En otros estudios orientales se informa una tasa de fiebre en el 82.5% de los pacientes sometidos a TPH, mientras que en estudios occidentales, esta tasa varía entre el 60% y el 90%.

La incidencia de infección por hongos varía de 4% a 30% en diferentes centros de trasplante; estudios de Asia, en países como la India e Israel presentan tasas más altas (19%). La incidencia mundial de infecciones virales es aproximadamente del 8% al 10% en estudios similares.<sup>57</sup>

En un estudio publicado por Young and cols. en 2016 que incluyó 499 pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se documentaron un total de 1347 episodios de infección a lo largo de dos años de seguimiento comparando a receptores de médula ósea contra receptores de sangre periférica. La incidencia acumulada de infecciones en la fase previa al injerto fue 47.9% para el brazo de médula ósea versus 32.8% para el brazo de sangre periférica. De estos, 373 fueron graves y 123 fatales; 810 (60%), se debieron a procesos infecciosos de origen bacteriano. Entre los organismos gran positivos, estafilococos coagulasa negativos se correlacionó con 224 episodios de infección (149 pacientes), *S. aureus* agente causal de 40 infecciones (29 pacientes) y *Enterococcus spp* aislado en 103 (82 pacientes).

Entre las infecciones por gran negativos, *E. coli* encontrado en 39 episodios, *Klebsiella* en 36, *Pseudomonas spp* en 32, *Enterobacter* en 14 y *Stenotrophomonas* en 13 procesos infecciosos. Se reportaron además 438 episodios de infección viral (136 graves y 48 mortales y / o fatales), donde 159 episodios se debieron a citomegalovirus, 38 a herpes, 36 por virus de Epstein-Barr y 22 por varicela. Los virus respiratorios se asociaron a 93 episodios de infección, incluyendo 35 por influenza, 23 debidos a virus sincitial respiratorio, 17 por

parainfluenza, 14 adenovirus y 4 rinovirus. En este estudio se describe además la frecuencia de infecciones fúngicas con un total de 89 episodios, con incidencia acumulada de 3.9% a 2 años de aspergilosis invasiva.<sup>58</sup>

Ninin y cols. reporta en una cohorte retrospectiva, la epidemiología de las infecciones en 446 receptores de médula ósea (92 receptores de trasplante alogénico y 354 de trasplante autólogo) en un periodo de 4 años. Con incidencia de bacteriemia en 38.6%; seguido de infecciones del tracto urinario 12.3%, viremia por citomegalovirus en 4.9%; aspergilosis invasiva 2.9%, infección relacionada con catéter en un 2% y fungemia en 0.9%. Durante el período de estudio de 4 años, la incidencia de bacterias del 55.8%. Los estafilococos coagulasa negativos fueron las especies bacterianas más comunes aisladas de muestras de sangre, en 34%, seguidos por *S. viridans* en 7%. La incidencia de bacteriemia causada por otras especies bacterianas fue de 2% para *S. aureus*, 1.8% para especies de estreptococos y enterobacterias y 1.5% para *P. aeruginosa*. Las infecciones relacionadas con el catéter fueron diagnosticadas en 9 pacientes. Los estafilococos coagulasa negativos fueron los más comunes 5 pacientes, seguida de *Candida* (*C. albicans*) en 1 paciente y *C. lipolytica* en 1 paciente). Dos cultivos de puntas de catéter desarrollaron *Acinetobacter baumannii* y *E. coli*. En este estudio la aspergilosis invasiva se documentó en 3 pacientes (2,9%). Un total de 102 virus fueron aislados de 81 pacientes. El herpes virus humano tipo 1 representó el 45% de los virus de muestras de orofaringe, mientras que citomegalovirus, se aisló en cultivos de muestras de sangre y orina y 22 pacientes desarrollaron viremia secundaria.

Se describe que 204 (81.9%) eventos ocurrieron durante los primeros 30 días del trasplante, y 45 (18%) después de ese día. Los estafilococos coagulasa negativos fueron las bacterias aisladas con mayor frecuencia en los cultivos sanguíneos (117 [57,4%] de 204 cultivos), seguidos de estreptococos viridans (33 de 204 cultivos; 5 [13.5%] de 37 en Estafilococos coagulasa-negativos (37 [82.2%] de 45 cultivos). Se reportan 181 (89%) de episodios de bacteriemia ocurrida al día 15 después del trasplante. Se comenta también el riesgo de desarrollar viremia

por citomegalovirus, siendo 10.2 veces mayor entre receptores de TPH alogénicos que entre los receptores de trasplante autólogo (16 de 92 pacientes frente a 6 de 354 pacientes, respectivamente; P.0000001; RR, 10.2; IC del 95% 4.1–25.5). Entre los 4 pacientes que desarrollaron fungemia, 3 fueron colonizados por *C. albicans* que fue responsable de sepsis.<sup>59</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia y etiología de la fiebre en los primeros 30 días posteriores al TCPH en pacientes de la UTMO de la UMAE CMNSXXI Hospital de Especialidades?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El TCPH es un procedimiento terapéutico que pretende sustituir el sistema sanguíneo de un paciente enfermo por el de un donador sano histocompatible, en su mayoría, con el fin de buscar erradicación de neoplasias hematológicas que sin este tratamiento tendrían un pronóstico fatal a corto o mediano plazo.

Las complicaciones infecciosas se han asociado con un aumento de morbilidad, mortalidad y estancia intrahospitalaria en los pacientes sometidos a quimioterapia, especialmente en las modalidades más intensas, como el TCPH. La etapa peri-injerto del TCPH que incluye los primeros 30 días tras la infusión de células hematopoyéticas se caracteriza por presentar neutropenia prolongada sumada a toxicidad por el acondicionamiento, además de desarrollar predisposición a infecciones bacterianas por factores de riesgo conocidos como mucositis, angioaccesos centrales e inmovilidad.

El pronóstico de estos casos está determinado fundamentalmente por la duración de la neutropenia, la etiología subyacente y el tratamiento utilizado en las primeras horas de iniciada la fiebre. Una mayoría de pacientes presentan hipertermia sin foco infeccioso identificable con los estudios de primera intención, por lo que la terapéutica empírica es de suma importancia. Existen guías internacionales para el empleo de antimicrobianos en esta fase crítica del TCPH sin embargo todas convergen en utilizar métodos diagnósticos y terapéuticos según la epidemiología local del centro en cuestión, por lo que es necesario tener evidencia documentada tanto de las etiologías clínicas más frecuentes así como de los agentes microbiológicos aislados en hemocultivos, expectoración, urocultivos o secreción de heridas.

Se desconoce la prevalencia de la fiebre y la etiología clínico-microbiológica de los pacientes sometidos a TCPH en la UTMO del HE del CMN SXXI.

## JUSTIFICACIÓN

En México según CIBMTR en 2011 se realizaron 200 alotrasplantes de progenitores hematopoyéticos, por 8 equipos registrados nacionalmente. En la UTCPH de CMN SXXI, se realizan aproximadamente 40 TCPH alogénicos por año.

La infección es una complicación importante del trasplante de células hematopoyéticas. La neutropenia prolongada y la enfermedad de injerto contra huésped son factores principales de incremento del riesgo de infección.

. En un estudio publicado por Young and cols. en 2016 que incluyó 499 pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se documentaron un total de 1347 episodios de infección. De 1347 episodios de infección, 373 fueron graves y 123 fueron fatales. La mayoría de estos episodios, 810 (60%), se debieron a procesos infecciosos de origen bacteriano (incidencia durante los primeros 100 días de 44.8%).

A pesar de los recientes avances en el tratamiento, los factores de crecimiento, el empleo de antimicrobianos más potentes, las estrategias de profilaxis y las nuevas técnicas de diagnóstico, la infección sigue siendo una causa importante de mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. La prevención de la infección en estos pacientes sigue siendo el método óptimo para disminuir la morbilidad y la mortalidad,.

Por lo anterior se pretende realizar este estudio como un esfuerzo por proporcionar datos sobre las características clínico-microbiológicas de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos del hospital de especialidades del CMN SXXI del IMSS; y con estos datos mejorar las estrategias profilácticas además de los esquemas empíricos antimicrobianos a fin de incrementar la sobrevida global de los pacientes

## **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la etiología y prevalencia de la fiebre en los primeros 30 días posteriores al TCPH en pacientes de la UTMO del HE de la UMAE CMNSXXI

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Describir cuales son los agentes microbiológicos y su sensibilidad a antimicrobianos en los pacientes con fiebre los primeros 30 días posteriores al TCPH en la UTMO del HE de la UMAE CMNSXXI
- Cuantificar la mortalidad relacionada a infecciones los primeros 30 días posterior al trasplante en la población estudiada de la UTCPH del hospital de especialidades de CMN SXXI

## **HIPÓTESIS**

Las infecciones más frecuentes en los primeros 30 días posterior al trasplante en la UTCPH del hospital de especialidades de CMN SXXI son las relacionadas a CVC por bacterias Gram negativos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

- Epidemiológico, retrospectivo, observacional, analítico.

### **Universo de estudio**

- El presente estudio se llevará a cabo en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

### **Población de estudio**

- Pacientes sometidos a TCPH alogénico de enero 2015 a Junio de 2019

### **Criterios de Selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes sometidos a TCPH alogénico o autólogo
- Enero de 2014- Junio de 2019
- Edad de 16 a 60 años
- Sin contraindicación por elegibilidad
- Presentar al menos un evento de fiebre mayor de 38 grados centígrados por más de 1 hora

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que tengan un foco infeccioso no controlado antes de iniciar el TCPH
- Pacientes sometidos a TCPH de cordón umbilical

#### **Criterios de eliminación**

- No disponer información suficiente en expediente para el análisis

## **Tamaño de muestra**

Utilizando el programa de cálculo de tamaño de la muestra EPI-INFO, calculando con una formula para poblaciones finitas, con 80 trasplantes realizados en 4 años, usando los parámetros de frecuencia de fiebre obtenidos de *Bone Marrow Transplantation. 2000. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies*; donde se reportó fiebre en un 86% de los pacientes durante la hospitalización del TCPH ajustado a un poder estadístico de 80% y una confianza del 95%. Se requieren 56 casos.

## Operacionalización de Variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL
<b>INDEPENDIENTES</b>			
Edad	Cuantitativa discreta	Años	Tiempo de vida desde el nacimiento.
Género	Cualitativa dicotómica	H/M	En la clasificación de especies o taxonomía es una unidad para la clasificación de organismos; se ubica entre la familia y la especie.
Diagnóstico inicial	Cualitativa nominal		Patología susceptible a ser trasplantada
Peso corporal	Cuantitativa continua	Kg	Es la magnitud de la fuerza ejercida por el planeta tierra para atraer a los cuerpos
Compatibilidad HLA	Cualitativa nominal	9/10-10/10	Número de alelos de HLA idénticos entre donador y receptor
Tipo de TCPH	Cualitativa dicotómica	Autólogo/Alogénico	Sitio de procedencia de las CPH
Intensidad del acondicionamiento	Cualitativa dicotómica	Mieloablativo/Intensidad reducida	Intensidad de la preparación para el trasplante de CPH
<b>DEPENDIENTES</b>			
Día de injerto	Cuantitativa discreta	Número de días postrasplante	Día en que se presenta una cuenta > 500 neutrófilos
Día de primer evento febril	Cualitativa	0-30	Día en que se presenta temperatura oral única mayor de 38.3°C o axilar de 38°C mantenida por mas de una hora.
Choque séptico	Cualitativa dicotómica	Si/No	Anormalidades celulares / metabólicas que son lo suficientemente profundas para Aumentar sustancialmente la mortalidad, secundarias al proceso infeccioso.
Foco infeccioso	Cualitativa		Sitio de origen de infección.
Agente microbiológico aislado en cultivo	Cualitativa		Agente infeccioso aislado en hemocultivo y/o urocultivo, vinculado al proceso febril dentro de los primeros 30 días de TPH.

## **Consideraciones éticas**

El proyecto se apega a los lineamientos estipulados por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 13, es decir; prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad del enfermo y la protección de sus derechos. Artículo 14: la investigación se ajusta a los principios científicos y éticos.

De acuerdo al Artículo 17 inciso II, la probabilidad de que el enfermo sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio es SIN RIESGO. El presente estudio se sustenta en los principios éticos para la investigación médica en la que participan seres humanos de acuerdo a lo mencionado por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki.

Todas las consideraciones que involucran a los participantes del protocolo vienen señaladas dentro de un consentimiento informado, descriptivo y detallado, que se le otorgó de manera escrita al posible participante, además de ser explicado personalmente. El estudio puede incluir pacientes menores de edad ya que el instituto cubre esta población para lo cual previamente se obtuvo un asentimiento al paciente y el respectivo consentimiento en el tutor. Este consentimiento fue solicitado al paciente en la consulta externa y en sus citas programadas posterior del TCPH por el médico de trasplante en turno exceptuado el investigador principal del estudio.

Al ser un estudio observacional no ocasiona riesgo al paciente. Con los resultados obtenidos no se modificará la atención del paciente sujeto al protocolo

sin embargo el beneficio de obtener esta información puede traducirse en mejorar la atención de la fiebre y neutropenia en pacientes futuros. Los datos personales que se obtengan del expediente clínico se mantendrán en confidencialidad, únicamente se utilizaran con fines científicos sin incluir nombre de los participantes.

### **Recursos, financiamiento y factibilidad**

Los recursos de la investigación se utilizan en el procedimiento rutinario del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la UTCPH de CMN SXXI, el personal medico recopilará los datos obtenidos en los expedientes, sin más costos que los administrativos del uso de papel y computador. No se requiere apoyo económico adicional para este estudio.

### **Conflicto de intereses**

En este trabajo de investigación, no existen conflictos de intereses entre los pacientes, investigadores, el Instituto Mexicano del Seguro Social ni empresas particulares.

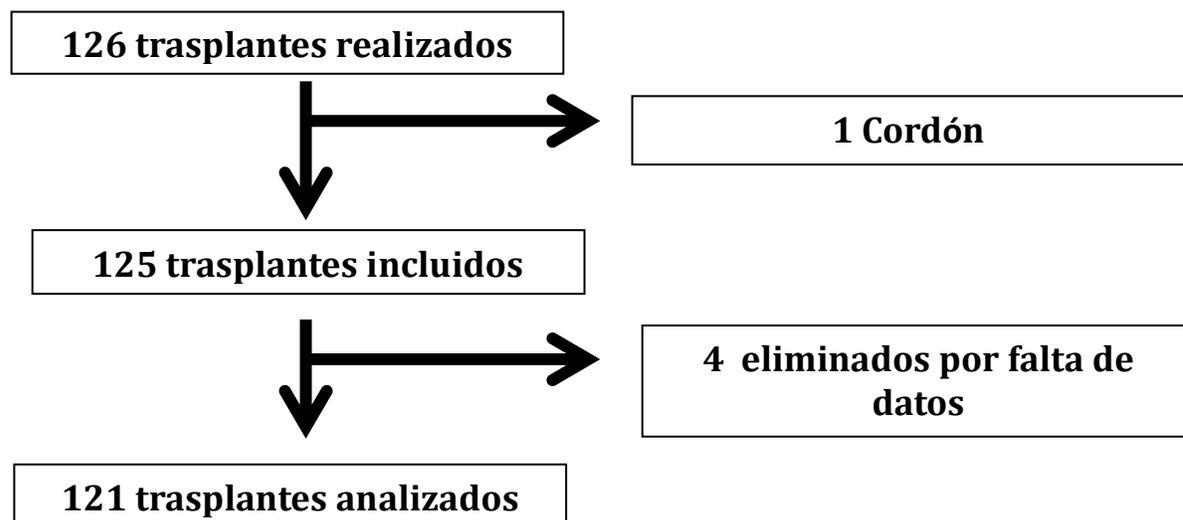
### **Análisis estadístico**

Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 21 registrando los valores de cada variable. Los datos se presentaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión con tablas y gráficos. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba  $X^2$  de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon y t de Student pareada dependiendo de si se ajusta o no a la curva de distribución normal. Se

consideró un nivel de significancia de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

En la UTMO del Hospital de Especialidades del CMN SXXI se realizaron 126 trasplantes en el periodo comprendido de enero de 2015 a agosto de 2019. De los cuales se excluyó 1 por ser un trasplante de cordón umbilical. Con lo cual se obtuvieron 125 trasplantes. Se eliminaron 4 de ellos por no contar con todos los datos del expediente como se ve en la siguiente gráfica, con lo cual 121 pacientes trasplantados se incluyeron en el análisis



Dentro de los 121 pacientes analizados, las variables epidemiológicas se muestran en la tabla 1. Para la variable edad se realizó la prueba de normalidad Komogorov-Smirnov teniendo libre distribución; según su distribución la mediana fueron 33 años con un rango de 16 a 66 años; segregando por sexo 67 (55%)

fueron varones. El diagnóstico más frecuente por lo que llegaron al trasplante fue Leucemia Linfoblástica Aguda (40%) seguido de Leucemia Mieloblástica Aguda (22%) siendo así la gran parte de los casos patologías malignas de pobre pronóstico. Entre las variedades de trasplante, el tipo Alogénico correspondió a 101 pacientes (83%) mientras el autólogo solo 20 (16%).

El acondicionamiento empleado en su mayoría que concuerda con el diagnóstico es el esquema BUCY2 (busulfán/ciclofosfamida) siendo mieloablativo se utiliza por el bajo costo y amplia experiencia del centro comparándolo con otros esquemas. Los siguientes esquemas utilizados por orden de frecuencia fueron: BUCYFLU que aumentó gracias al empleo de donadores haploidénticos, seguido de CYGAT tanto en enfermedades autoinmunes como en aplasia

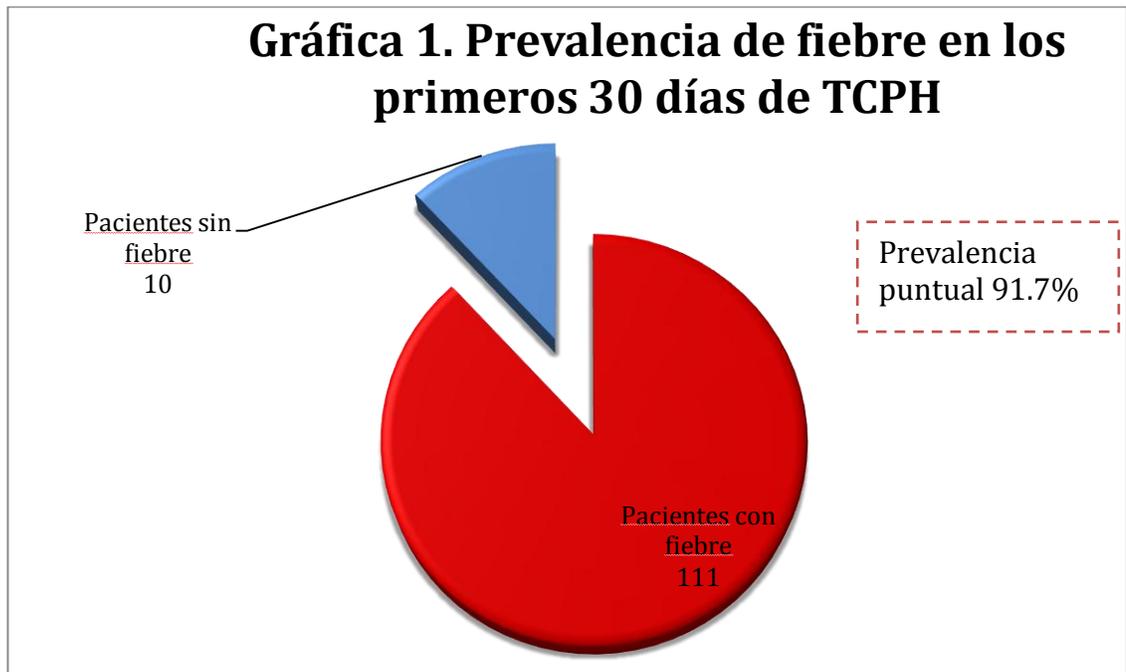
Entre el resto de variables se reportó una mediana de cuenta celular de  $5.62 \times 10^6$  con un rango de 1.67 hasta 28, además de que se realizaron 12 trasplantes haploidénticos en el último año que se analizaran por separado. La mediana del día de injerto mieloide resultó 12 días con un rango de 8 a 16 días los cuales concuerdan con lo reportado en la literatura.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES SOMETIDOS A TCPH UMAE H. ESPECIALIDADES CMNSXXI IMSS.**

<b>EDAD</b>	<b>33 AÑOS</b>	<b>(16-66)</b>
<b>GÉNERO</b>		
MASCULINO	67	55.4%
FEMENINO	54	44.6%
<b>TIPO DE TCPH</b>		
ALOGÉNICO	101	83.5%
AUTÓLOGO	20	16.5%
<b>COMPATIBILIDAD</b>		
10/10	85	84%
9/10	4	4%
<9/10	12	12%
<b>DIAGNOSTICO</b>		
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	49	40.5%
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	27	22.3%
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	10	8.3%
MIELOMA MÚLTIPLE	9	7.4%
SINDROME MIELODISPLÁSICO	8	6.6%
ANEMIA APLASICA	6	5.0%
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	5	4.1%
ESCLEROSIS SISTÉMICA	3	2.5%
OTRAS	4	3.3%
<b>INTENSIDAD</b>		
MIELOABLATIVO	95	78.5%
INTENSIDAD REDUCIDA	26	21.5%
<b>ESQUEMA DE ACONDICIONAMIENTO</b>		
BUCY2	60	62.3%
BUCYFLU	19	15.7%
CYGAT	13	10.7%
MEL200	9	7.4%
BUFLU	7	5.7%
TBI-CY	6	4.9%
OTROS	7	5.7%
<b>DOSIS CELULAR</b>	<b>5.62X106 (1.67-28)</b>	

## Fiebre durante el trasplante

La variable desenlace de este protocolo se encontró en 111 de los 121 pacientes lo que correspondió a que la prevalencia puntual fue que 91.7 % de todos los trasplantados presentó fiebre en algún momento dentro de los primeros 30 días que siguieron a un trasplante de progenitores hematopoyéticos Gráfica 1.



## Neutropenia.

La mediana de duración de la neutropenia fue de 9 días con un mínimo de 1 día y un máximo de 16 días en los 121 pacientes. En el trasplante alogénico la mediana fue de 9 días (5-16) y en el autólogo fue de 8 días (3-12), tabla 2. Se realizó una U de mann-Whitney sin diferencia significativa. Del mismo modo no hubo diferencia significativa en los días de neutropenia en los pacientes con fiebre y sin fiebre.

## Duración de neutropenia en pacientes trasplantados.

La mediana neutropenia fue de 9 días (1-16 días.)	
<b>Alogénico</b>	9 días (5-16)
<b>Autólogo</b>	8 días (3-12).

Tabla 2. Mediana y rango de duración de neutropenia.

### Infecciones.

Se encontró infecciones microbiológicamente comprobables en 61 pacientes que correspondió al 50% de los pacientes. El hemocultivo resulto el medio con mas aislamientos, siendo los cocos gram + los más prevalentes con 9 casos seguidos de la *E. Coli* con 7 casos. La mediana de hemocultivos tomados fue de 3 con un rango de 0 a 10 juegos. En cuanto a los urocultivos, *E. Coli* y *E. Faecalis* resultaron los aislamientos más frecuentes con 7 y 5 casos respectivamente. Finalmente infecciones corroboradas de catéter con aislamiento bacteriano en el mismo resultaron 9 casos. Radiológicamente se encontraron 8 casos de neumonía ya sea por estudios simples o por tomografía de alta resolución.

### Resistencias.

Según los antibiogramas reportados en sensidiscos prácticamente todos los aislamientos resultaron sensibles a los antimicrobianos de uso común en neutropenia febril ya sea la vancomicina para los cocos gram positivos, o los carbapenémicos para bacilos gram negativos. Se encontraron 2 casos con

resistencias. Un *Enterococo Faecium* y una *Pseudomonas Fluorescens* multirresistentes.

<b>Tabla 3. Infecciones documentadas microbiológicamente.</b>	
<b>HEMOCULTIVO</b>	<b>43</b>
<i>S. Epidermidis</i>	9
<i>E. Coli</i>	7
<i>S. Maltophilia</i>	5
<i>S. Haemolyticus</i>	4
<i>Pseudomonas Fluorescens</i>	3
<i>Pseudomonas Putrida</i>	2
<i>K. Pneumoniae</i>	2
<i>S. Mitis</i>	2
<i>S. Hominis</i>	1
<i>Morganela Morgagni</i>	1
<i>Raouitela Planticola</i>	1
<i>Aeromonas Hydrophilia</i>	1
<i>E. Faecium</i>	1
<i>Acinetobacter Bahumani</i>	1
<i>Rhizobium Radiobacter</i>	1
<i>K. Oxytoca</i>	1
<i>Cándida Glabrata</i>	1
<b>UROCULTIVO</b>	<b>18</b>
<b><i>E. Coli</i></b>	<b>7</b>
<b><i>E. Faecalis</i></b>	<b>5</b>
<b><i>E. Faecium</i></b>	<b>3</b>
<b><i>S. Hominis</i></b>	<b>1</b>
<b><i>Pseudomonas spp.</i></b>	<b>1</b>
<b><i>Aeromonas Hydrophilia</i></b>	<b>1</b>
<b>CATÉTER</b>	<b>9</b>
<b><i>S. Epidermidis</i></b>	<b>4</b>
<b><i>Shingomonas Paucimobilis</i></b>	<b>1</b>
<b><i>Raoutela Planticola</i></b>	<b>1</b>
<b><i>Morganela Morgani</i></b>	<b>1</b>
<b><i>S. Maltophilia</i></b>	<b>1</b>
<b><i>S. Hominis</i></b>	<b>1</b>

## Sobrevida al día 30 postrasplante.

En cuanto a la curva de Kaplan-Meier que se aprecia a continuación se encontró una sobrevida global de 99.2 % a los 30 días con una mortalidad relacionada al trasplante de 1 casos correspondiente a 0.8%, analizándolos de manera individualizada, el paciente finado falleció por apendicitis en el día de la infusión de las células hematopoyéticas con un pronóstico sombrío, gráfico 2.

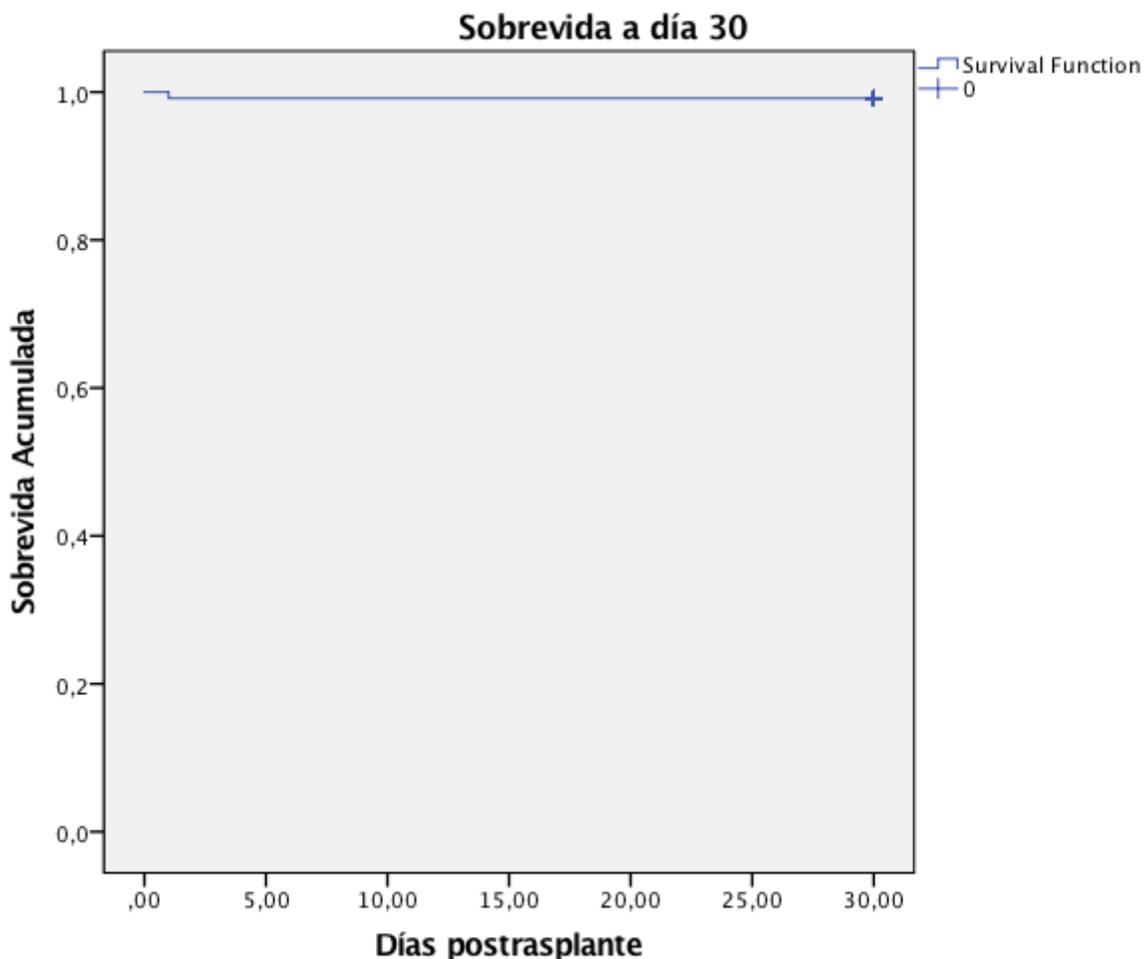


Gráfico 2. Sobrevida global a los 30 días de trasplante.

## DISCUSIÓN.

La prevalencia de fiebre en los primeros 30 días de trasplante de progenitores hematopoyéticos varía de acuerdo a las distintas series reportadas, Hayatshahi y sus colegas informan una tasa de 63.2% de fiebre neutropénica en postrasplantados. En un estudio realizado por Luznik, et. al., menciona que la tasa de fiebre asociada a neutropenia fue del 51% durante los primeros 60 días. En general se acepta que la fiebre ocurre hasta un 80% de los pacientes trasplantados durante el periodo de tiempo anteriormente contemplado. Sin embargo en esta cohorte de 121 pacientes se encontró una prevalencia puntual mayor al 90% (91.7%).

Por otra parte en 2018 Safayi y cols realizaron un estudio retrospectivo y transversal de 49 pacientes con leucemia mieloide aguda sometidos a TPH alogénico de 2006 a 2013 donde reportaron una incidencia de fiebre en 48 pacientes con una media de 7 días después del trasplante con tasa de sepsis severa fue de 6.1%. Siendo el sitio más común de infección el pulmón (70%). Cotejando esta información a la obtenida en este estudio se encuentran algunas diferencias teniendo en nuestra unidad mayor prevalencia de fiebre y únicamente 8 casos con evidencia de foco pulmonar. En otros estudios orientales se informa una tasa de fiebre en el 82.5% de los pacientes sometidos a TPH, mientras que en estudios occidentales, esta tasa varía entre el 60% y el 90%, esto último se asemeja a nuestros resultados.

La incidencia de infección por hongos varía de 4% a 30% en diferentes centros de trasplante; estudios de Asia, en países como la India e Israel presentan tasas más altas (19%). La incidencia mundial de infecciones virales es

aproximadamente del 8% al 10% en estudios similares. Nuestro estudio únicamente engloba procesos infecciosos de etiología bacteriana por lo que se ve limitado a este respecto.

En un estudio publicado por Young and cols. en 2016 que incluyó 499 pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se documentaron un total de 1347 episodios de infección a lo largo de dos años de seguimiento comparando a receptores de médula ósea contra receptores de sangre periférica. La incidencia acumulada de infecciones en la fase previa al injerto fue 47.9% para el brazo de médula ósea versus 32.8% para el brazo de sangre periférica. De estos, 373 fueron graves y 123 fatales; 810 (60%), se debieron a procesos infecciosos de origen bacteriano. Entre los organismos gram positivos, estafilococos coagulasa negativos se correlacionó con 224 episodios de infección (149 pacientes), *S. aureus* agente causal de 40 infecciones (29 pacientes) y *Enterococcus spp* aislado en 103 (82 pacientes). En nuestro estudio se pudo observar mayor prevalencia de fiebre cuya etiología fue principalmente atribuida a microorganismos gram positivos siendo *S. Epidermidis* el agente aislado con mayor frecuencia tanto en hemocultivos como en cultivos de catéter.

Entre las infecciones por gram negativos reportadas en la literatura, de igual manera en el estudio de Young and cols. en 2016, *E. coli* se encontró en 39 episodios, *Klebsiella* en 36, *Pseudomonas spp* en 32, *Enterobacter* en 14 y *Stenotrophomonas* en 13 procesos infecciosos. En nuestra cohorte se aisló *E. Coli* con 7 casos en hemocultivos y en cuanto a los urocultivos, *E. Coli* y *E.*

*Faecalis* resultaron los aislamientos más frecuentes con 7 y 5 casos respectivamente, lo cual además refuta nuestra hipótesis.

Ninin y cols. reporta en una cohorte retrospectiva, la epidemiología de las infecciones en 446 receptores de médula ósea (92 receptores de trasplante alogénico y 354 de trasplante autólogo) en un periodo de 4 años. Es importante mencionar que dadas las características de nuestra población la cohorte analizada en nuestro estudio una relación a favor del trasplante alogénico (101 pacientes vs 20 pacientes sometidos a trasplante autólogo) y acondicionamiento mieloablativo de acuerdo a la indicación de la patología hematológica de base, ya que nuestro centro es referencia de tratamiento de leucemias agudas. Así mismo la infección relacionada con catéter reportada por Ninin y cols fue de 2% en contraste a la encontrada en nuestro estudio del 7.4%. Durante el período de estudio de 4 años, la incidencia de bacterias del 55.8%.

## **CONCLUSIÓN.**

La prevalencia de la fiebre en los primeros 30 días posteriores al TCPH en pacientes de la UTMO del HE de la UMAE CMNSXXI es del 91.7%, siendo relacionadas con mayor frecuencia a cocos gram positivos sensibles, siendo *S. Epidermidis* el germen aislado predominante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española*. 22.a ed. Madrid; 2001.
2. Ley General de Salud DOF 04-06-2014. 2020.
3. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Review of Hematology*. 2010;3(3):285-299.
4. Kaushansky K, Prchal J, Press O, et al. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill; 2015.
5. De la Morena M, Gatti R. A History of Bone Marrow Transplantation. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2010;30(1):1-15.
6. Wodnar F, et al. Biological properties of hematopoietic stem cells. *The EBMT handbook*. 2012; 56-72.
7. Wintrobe M, Greer J. *Wintrobe's clinical hematology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
8. Gluckman et al. Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source. *The EBMT handbook*. 2012 91-107.
9. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1628-1633.
10. Gyurkocza B, Sandmaier B. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124(3):344-353.
11. Giralt et al. *Clinical bone marrow and stem cell transplantation*. American Society of hematology Selfassessment program. 5th edition 2013.
12. Pranab Sharma Acharya S. Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*. 2013;s3(01).
13. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C et al. *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):e56-e93.

14. [Internet]. Oralcancerfoundation.org. 2020 [cited 10 January 2020]. Available from: <https://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/infections.pdf>
15. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R, Beauchemin M et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18):2082-2094.
16. Heinz W, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely O, Einsele H et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2017;96(11):1775-1792.
17. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore D, Mikulska M, Viscoli C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-1835.
18. Taplitz R, Kennedy E, Flowers C. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. *Journal of Oncology Practice*. 2018;14(11):692-695.
19. Cornely O, Cuenca-Estrella M, Meis J, Ullmann A. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20:1-4
20. Balletto E, Mikulska M. Bacterial Infections In Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterranean Journal Of Hematology And Infectious Diseases*. 2015;7:E2015045.
21. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Current Opinion in Hematology*. 2014;21(6):451-458.
22. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel C, Kahl C et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working

- Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Oncology*. 2015;26(1):21-33.
23. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Annals of Hematology*. 2014;93(7):1083-1095.
24. Robinson P, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis L, Sung L. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(17):2054-2060.
25. Vardakas K, Samonis G, Chrysanthopoulou S, Bliziotis I, Falagas M. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005;5(7):431-439.
26. Groll A, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J, Engelhard D, Hope W et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):e327-e340.
27. Villasís-Keever, A., Mosqueda, J. Infecciones en trasplante de médula ósea. *Revista De Investigación Clínica*. 2005; 57(2), 381-386.
28. Dignan F, Clark A, Aitken C, Gilleece M, Jayakar V, Krishnamurthy P et al. BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2016;173(3):380-393.
29. Von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopeit M, Hentrich M, Heussel C, Kalkreuth J et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients—Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *European Journal of Cancer*. 2016;67:200-212.

30. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(5):606-617.
31. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Annals of Oncology*. 2014;25(5):936-947.
32. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;.
33. Styczynski J, van der Velden W, Fox C, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101(7):803-811.
34. Hirsch H, Martino R, Ward K, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;56(2):258-266.
35. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2013;162(1):25-39.
36. Debast S, Bauer M, Kuijper E. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20:1-26.

37. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2013;162(1):25-39.
38. Gluckman E, Traineau R, Devergie A, Esperou-Bourdeau H, Hirsch I. Prevention and treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplant. *Annals of Hematology*. 1992;64(S1):A158-A161.
39. Souza J, Boeckh M, Gooley T, Flowers M, Crawford S. High Rates of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients Receiving Dapsone Prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(6):1467-1471.
40. Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz W, Zabelina T, Kuhl J, Mousset S et al. Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica*. 2010;96(1):142-149.
41. O'Donnell P, Swanson K, Josephson M, Artz A, Rich E, Stock W et al. BK Virus Infection is Associated with Hematuria and Renal Impairment in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(2):9.
42. Hentrich M, Oruzio D, Jäger G, Schlemmer M, Schleuning M, Schiel X et al. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2005;128(1):66-72.
43. Wu M, Huang F, Jiang X, Fan Z, Zhou H, Liu C et al. Herpesvirus-Associated Central Nervous System Diseases after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77805
44. Zaia J, Baden L, Boeckh M, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;44(8):471-482.
45. Giraud G, Priftakis P, Bogdanovic G, Remberger M, Dubrulle M, Hau A et al. BK-viruria and haemorrhagic cystitis are more frequent in allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients receiving full conditioning and unrelated-HLA-mismatched grafts. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;41(8):737-742.

46. Schmidt M, Sonnevile R, Schnell D, Bige N, Hamidfar R, Mongardon N et al. Clinical Features and Outcomes in Patients With Disseminated Toxoplasmosis Admitted to Intensive Care: A Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(11):1535-1541.
47. Busemann C, Ribback S, Zimmermann K, Sailer V, Kiefer T, Schmidt C et al. Toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation—a single centre experience. *Annals of Hematology*. 2012;91(7):1081-1089.
48. Meers S, Lagrou K, Theunissen K, Dierickx D, Delforge M, Devos T et al. Myeloablative Conditioning Predisposes Patients for *Toxoplasma gondii* Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(8):1127-1134.
49. Lim Z, Baker B, Zuckerman M, Wade J, Ceesay M, Ho A et al. Corrigendum to “Toxoplasmosis following alemtuzumab based allogeneic haematopoietic stem cell transplantation” [*Journal of Infection* 54 (2007) e83–e86]. *Journal of Infection*. 2007;55(1):e11.
50. Wingard J, Hsu J, Hiemenz J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2010;24(2):257-272.
51. Khardori N. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Yearbook of Medicine*. 2010;2010:96-97.
52. Cuthbert R, Iqbal A, Gates A, Toghill P, Russell N. Functional hyposplenism following allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Pathology*. 1995;48(3):257-259.
53. Raz R, Saliba W, Elias M, Bisharat N, Goldstein L. Pneumococcal Sepsis due to Functional Hyposplenism in a Bone Marrow Transplant Patient. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2004;23(3):212-214.
54. Youssef S, Rodriguez G, Rolston K, Champlin R, Raad I, Safdar A. *Streptococcus pneumoniae* Infections in 47 Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Medicine*. 2007;86(2):69-77.

55. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-1238.
56. Rieger C, Liss B, Mellingerhoff S, Buchheidt D, Cornely O, Egerer G et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Oncology*. 2018;29(6):1354-1365.
57. Safayi S, Shahi F, Ghalamkari M, Mirzania M, Khatuni M, Hirmandi F. A Survey of Infection in Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Int J Org Transplant Med*. 2018; 9(3):112-116.
58. Young J, Logan B, Wu J, Wingard J, Weisdorf D, Mudrick C et al. Infections after Transplantation of Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells from Unrelated Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(2):359-370.
59. Ninin E, Milpied N, Moreau P, André-Richet B, Morineau N, Mahé B et al. Longitudinal Study of Bacterial, Viral, and Fungal Infections in Adult Recipients of Bone Marrow Transplants. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(1):41-47.