

## Procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

## Infectious processes in the transplantation of hematopoietic progenitor cells.

Carolina García-Castillo,<sup>4</sup> Alberto Olaya-Vargas,<sup>1</sup> Martín Pérez-García,<sup>2</sup> Yadira Berenice Melchor-Vidal,<sup>3</sup> Gabriela Cardoso-Yah,<sup>5</sup> Carmen Gabriela Torres-Alarcón<sup>6</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Conocer la frecuencia e identificar los agentes causales de infecciones en pacientes que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el centro de trasplantes del Centro Médico ABC Observatorio de la Ciudad de México, en un periodo de 5 años (2009-2015).

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se registraron todos los pacientes con neutropenia febril a quienes se les tomaron cultivos de uno o varios sitios. Se registró la existencia de infección, así como el tipo de agentes etiológicos, en un periodo postrasplante temprano que comprendió los primeros 100 días.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 156 pacientes. Los procesos infecciosos documentados representaron 37.1% (n = 58), sin diferencias en la frecuencia por grupo de edad; las infecciones fueron mayores en pacientes que recibieron como fuente de células a la médula ósea y a la sangre de cordón umbilical en comparación con la sangre periférica. El tipo de acondicionamiento mieloablativo se asoció con la manifestación del proceso infeccioso. Se identificaron 25 agentes causales; 81% de los casos fueron por bacterias. Los procesos infecciosos sobrevinieron en la etapa previa al injerto hasta en 72.4% (n = 42).

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de los procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue de 37.2%, en su mayor parte debido a bacterias gramnegativas endógenas (*E. coli*) y los estafilococos coagulasa negativos.

**PALABRAS CLAVE:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; neutropenia febril; infección.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To know the frequency and to identify the causative agents of infections in patients who received a transplant of hematopoietic progenitor cells in the transplant center of Centro Médico ABC Observatorio in Mexico City, in a period of 5 years (2009-2015).

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective study was performed including patients who received a transplant of hematopoietic progenitor cells. All patients with febrile neutropenia who were taken cultures of one or several sites were registered. The presence of infection was recorded as well as the type of etiological agents, in an early post-transplant period that comprised the first 100 days.

**RESULTS:** There were included 156 patients. Documented infectious processes represented 37.1% (n = 58), without differences in frequency by age group; infections were higher in patients who received as a source of cells to the bone marrow and umbilical cord blood in comparison with peripheral blood. The type of conditioning myeloablative was associated with the presentation of the infectious process. Twenty-five causal agents were identified; 81% of cases were due to bacteria. The infectious processes were presented in the pregraft stage up to 72.4% (n = 42).

**CONCLUSIONS:** The prevalence of infectious processes in hematopoietic progenitor cell transplantation was 37.2%, mostly due to endogenous gramnegative bacteria (*E. coli*) and negative coagulase staphylococci.

**KEYWORDS:** Hematopoietic stem cell transplantation; Febrile neutropenia; Infections.

<sup>1</sup> Unidad de Trasplante de células hematopoyéticas y terapia celular.

<sup>2</sup> Departamento de Oncología.  
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Centro Médico ABC Observatorio, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Jefa del Servicio de Inmuno-Hematología y Nefrología.

<sup>5</sup> Departamento de Oncología.  
<sup>6</sup> Banco de Sangre.  
Hospital Central Militar, Ciudad de México.

**Recibido:** 23 de septiembre 2019

**Aceptado:** 7 de octubre 2019

### Correspondencia

Carmen Gabriela Torres Alarcón  
dragabytorresalarcon@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

García-Castillo C, Olaya-Vargas A, Pérez-García M, Melchor-Vidal YB y col. Procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Hematol Méx. 2020 enero-marzo;21(1):41-50.  
[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i1.3885](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3885)

## ANTECEDENTES

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un tratamiento prescrito para reconstituir el sistema hematopoyético. Someter a un paciente a este tipo de trasplante implica un riesgo mayor de infecciones, inherentes al desequilibrio inmunológico de su enfermedad que se sinergiza por la administración de dosis altas de quimioterapia previas al proceso de trasplante (etapa de acondicionamiento), por lo que estos procesos infecciosos son un factor de riesgo que pone en peligro el éxito del trasplante y la vida del paciente.

Los diferentes esquemas de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, ya sea mieloablutivo o no mieloablutivo, además de la irradiación corporal concomitante, afectan el sistema inmunitario, principalmente de las mucosas. La elección del esquema de acondicionamiento se elige para optimizar los objetivos terapéuticos y minimizar la toxicidad.<sup>1</sup> Por tanto, el esquema de acondicionamiento puede ser un factor asociado con los procesos infecciosos. Otro factor relacionado con los procesos infecciosos es el tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>2</sup> En este contexto, los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas alogénicos tienen mayor riesgo de infección debido al retraso del retorno de la función inmunitaria normal porque el injerto se da en un tiempo mayor comparado con los trasplantes autólogos. La reconstitución inmunitaria es un proceso lento y a menudo incompleto que ocurre en un lapso de varios meses después de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogo y en los alogénicos puede tomar hasta un año o más después del trasplante,<sup>1,3</sup> lo que refleja los defectos predominantes de la defensa del huésped.<sup>4</sup>

Respecto a la causa, las infecciones ocasionadas por bacterias son las más frecuentes,<sup>2</sup> la gravedad

puede variar y la manifestación puede ser como bacteremia, neumonía, infecciones de tejidos blandos y enterocolitis. La incidencia de estas infecciones es mayor durante el periodo previo al injerto.<sup>5</sup>

La infección fúngica ocurre en < 5% de los pacientes durante la neutropenia,<sup>6</sup> *Candida* sp y *Aspergillus* sp son los dos agentes etiológicos principales. Su importancia radica en que la aspergilosis invasiva es la principal causa de mortalidad relacionada con la infección después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>7</sup>

Entre los procesos infecciosos causados por virus, el citomegalovirus constituye el de mayor interés debido a que es responsable de los fracasos tempranos de los injertos y de la morbilidad en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con casos de encefalitis, neumonitis, aplasia medular y afectación retiniana. En su mayor parte estas infecciones son causadas por la reactivación (herpesvirus).

Con menor frecuencia se encuentran los parásitos, que dependen del área geográfica. En este sentido, México es un país endémico para la enfermedad de Chagas y *Trypanosoma cruzi* puede transmitirse durante el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras enfermedades parasitarias pueden adquirirse en el periodo posttrasplante, como *T. gondii*.

Atender a un paciente con el sistema inmunitario afectado por el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas obliga a conocer la epidemiología local, por ello, se realizó una investigación con el objetivo de conocer la frecuencia de los procesos infecciosos en pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en uno de los centros de trasplante en México, así como identificar los agentes causales de estas infecciones.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes trasplantados en el centro de trasplantes del Centro Médico ABC Observatorio de la Ciudad de México, en un periodo de 5 años (2009-2015). Previa aprobación por el Comité de Investigación de la Institución, se consultaron los expedientes físicos y electrónicos de todos los pacientes trasplantados en el periodo de estudio y se registraron las manifestaciones clínicas sugerentes de un proceso infeccioso o si fueron sometidos al protocolo de fiebre y neutropenia con toma de cultivos del sitio sugerente o de varios sitios. Las variables incluyeron datos demográficos de los pacientes, tipo de acondicionamiento recibido, fuente de las células progenitoras hematopoyéticas, tipo de trasplante, diagnóstico, manifestación del proceso infeccioso, día en el que ocurrió el proceso infeccioso, día de trasplante (día 0), tipo de proceso infeccioso, agente causal del proceso infeccioso, día del injerto y estos datos se observaron hasta el día 100 postrasplante o antes si ocurrió la muerte. Las variables se categorizaron e incluyeron en una base de datos en el programa SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) versión 22, se realizó estadística descriptiva e inferencial considerando significación asociada con un valor de  $p < 0.05$ . En todo momento se resguardó la confidencialidad de los pacientes.

## RESULTADOS

Ingresaron al estudio 156 pacientes con edad promedio de  $20.25 \pm 20$  años (0-66), los pacientes pediátricos (< 18 años) correspondieron a 69.2% ( $n = 108$ ) y los adultos a 30.8% ( $n = 48$ ). En el **Cuadro 1** se muestran las características clínicas de los pacientes que ingresaron al estudio, así como las frecuencias observadas por grupo de edad (pacientes adultos o pediátricos).

El tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico se realizó en 53.8% ( $n = 84$ ), el esquema de acondicionamiento usado con mayor frecuencia fue el mieloablativo y esta modalidad fue mayor en los pacientes pediátricos; 90.7 vs 70.8%,  $p = 0.001$ , pediátricos vs adultos, respectivamente.

El injerto ocurrió en 88.5% (138) de los pacientes con promedio de  $14.25 \pm 6.36$  días y la falla primaria de injerto ocurrió en 11.5% ( $n = 18$ ) de los pacientes. El día del injerto fue menor en los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de sangre periférica con promedio de  $12.53 \pm 3.4$  días, seguida de CPH de médula ósea con  $14 \pm 2$  días y con mayor duración en los de CPH de sangre de cordón umbilical con  $21.5 \pm 9.95$  días,  $p < 0.001$ .

Los pacientes que ingresaron al protocolo de neutropenia febril representaron 48.7% ( $n = 76$ ), de los que en 18 casos no se identificó ningún agente causal, por lo que los procesos infecciosos documentados representaron 37.1% ( $n = 58$ ).

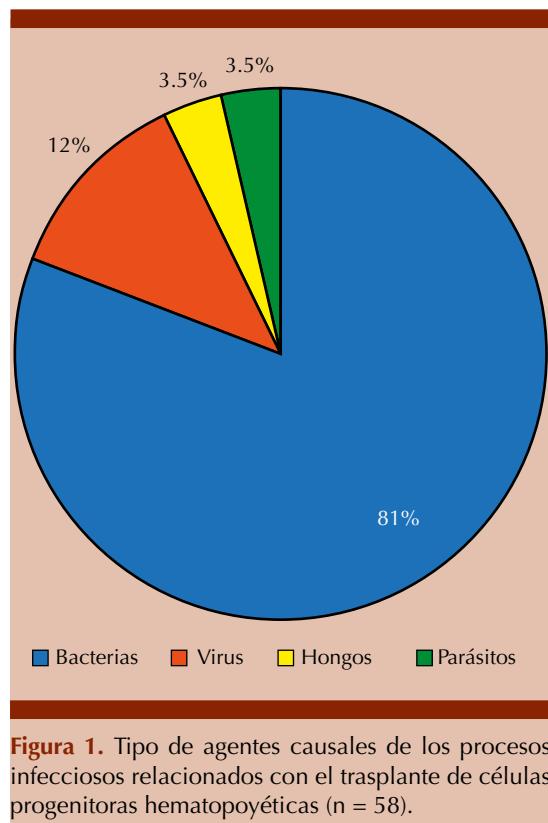
El día en el que ocurrieron las manifestaciones clínicas fue, en promedio, de  $7.5 \pm 10.1$  días con intervalo de 1-55 días, en 75.3% ( $n = 55$ ) de los casos ocurrió en los primeros 30 días postrasplante. Los procesos infecciosos ocurrieron en la etapa previa al injerto incluso en 72.4% ( $n = 42$ ), en 20.7% ( $n = 12$ ) en los que tuvieron falla primaria de injerto y en 6.9% ( $n = 4$ ) en una etapa posterior al injerto. La neutropenia acompañó a los procesos infecciosos en 91.4% ( $n = 53$ ).

De los 58 casos en los que se corroboró el agente causal, las bacterias fueron las más representativas, con 81% ( $n = 47$ ). **Figura 1**

En el **Cuadro 2** se describen los 25 agentes causales identificados; 16 correspondientes a bacterias entre las que destacó *Escherichia coli* causante de 37.9% ( $n = 22$ ) de los procesos infecciosos

**Cuadro 1.** Características de los pacientes que ingresaron al estudio, n = 156

Características	Todos % (n) 100% (156)	Pediátricos % (n) 69.2% (108)	Adultos % (n) 30.8% (48)	p
<b>Sexo</b>				
Masculino	63.5 (99)	63 (68)	64.6 (31)	0.497
Femenino	36.5 (57)	37 (40)	35.4 (17)	
<b>Tipo de trasplante</b>				
Autólogo	46.2 (72)	48.1 (52)	41.7 (20)	0.454
Alogénico	53.8 (84)	51.9 (56)	58.3 (28)	
Idéntico	76.8 (63)	73.2 (41)	84.6 (22)	0.255
Haploidéntico	23.2 (19)	26.8 (15)	15.4 (4)	
<b>Fuente</b>				
Sangre periférica	87.2 (136)	90.7 (98)	80.9 (38)	0.017
Médula ósea	1.9 (3)	2.8 (3)	0	
Sangre de cordón umbilical	10.9 (17)	6.5 (7)	20.8 (10)	
<b>Acondicionamiento</b>				
Mieloablutivo	84.6 (132)	90.7 (98)	70.8 (34)	0.001
No mieloablutivo	15.4 (24)	9.3 (10)	29.2 (14)	
<b>Diagnóstico</b>				
Leucemia linfoblástica aguda	23.1 (36)	26.9 (29)	14.6 (7)	
Leucemia mieloblástica aguda	12.8 (20)	8.3 (9)	22.9 (11)	
Leucemia crónica	6.4 (10)	7.4 (8)	4.2 (2)	
Linfoma de Hodgkin	6.4 (10)	5.3 (6)	8.3 (4)	
Linfoma no Hodgkin	5.1 (8)	1.9 (2)	12.5 (6)	
Mieloma	7.1 (11)	0.9 (1)	20.8 (10)	
Síndrome linfoproliferativo	0.6 (1)	0.6 (1)	0	0.001
Síndrome mielodisplásico	2.6 (4)	0	8.3 (4)	
Tumores sólidos	28.2 (44)	40.7 (44)	0	
Enfermedades genéticas	3.2 (5)	3.7 (4)	2.1 (1)	
Inmunodeficiencias	1.9 (3)	2.8 (3)	0	
Anemia aplásica	1.3 (2)	0.9 (1)	2.1 (1)	
Policitemia vera	1.3 (2)	0	4.2 (2)	
Total	100 (156)	100 (108)	100 (48)	
<b>Inseto</b>				
Sí	88.5 (138)	87 (94)	91.7 (44)	0.404
No	11.5 (18)	13 (14)	8.3 (4)	
<b>Protocolo de fiebre y neutropenia</b>				
Sí	48.7 (76)	46.3 (50)	54.2 (26)	0.364
No	51.3 (80)	53.7 (58)	45.8 (22)	
<b>Proceso infeccioso</b>				
Sí	37.2 (58)	35.2 (38)	41.7 (20)	0.439
No	62.8 (98)	64.8 (70)	58.3 (28)	



**Figura 1.** Tipo de agentes causales de los procesos infecciosos relacionados con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (n = 58).

en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en segundo lugar, *Streptococcus mitis* con 10.3% (n = 6) de las infecciones y en tercer lugar a *Staphylococcus epidermidis* con 5.2% (n = 3), otras bacterias tuvieron menores frecuencias.

La infección en el sitio del catéter ocurrió en 50% (38) de los casos, seguida de la infección en el colon con 25% (n = 19), las infecciones en las vías urinarias con 6.6% (n = 5) y la neumonía con 5.3% (n = 4), sin diferencias en la edad ( $p = 0.778$ ). En los **Cuadros 3 y 4** se muestran los agentes y el sitio donde se aisló al patógeno en los pacientes pediátricos y en los adultos, respectivamente.

Entre los factores asociados con los procesos infecciosos se encontró la fuente de células

**Cuadro 2.** Agentes causales de los procesos infecciosos en los pacientes que ingresaron al estudio (n = 58)

Agente causal	Todos % (n)	Pediátricos % (n)	Adultos % (n)
<i>Escherichia coli</i>	37.9 (22)	36.8 (14)	40 (8)
<i>Streptococcus mitis</i>	10.3 (6)	7.9 (3)	15 (3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5.20 (3)	5.3 (2)	5 (1)
<i>Enterococcus</i> sp	3.4 (2)	5.3 (2)	-
<i>Streptococcus salivarius</i>	3.4 (2)	-	10 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.4 (2)	5.3 (2)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.7 (1)	2.6 (1)	-
<i>Citrobacter freundii</i>	1.7 (1)	-	5 (1)
<i>Clostridium difficile</i>	1.70 (1)	-	5 (1)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	--
<i>Streptococcus viridans</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Streptococcus alactolyticus</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1.70 (1)	-	5 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Bacillus</i> sp	1.70 (1)	2.6 (1)	-
Adenovirus	3.40 (2)	5.3 (2)	-
Virus BK	3.40 (2)	2.6 (1)	5 (1)
Citomegalovirus	1.70 (1)	2.6 (1)	-
Rinovirus	1.70 (1)	2.6 (1)	-
Influenza B	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Candida</i> sp	1.70 (1)	-	5 (1)
<i>Aspergillus</i> sp.	1.70 (1)	2.6% (1)	-
<i>Entamoeba histolytica</i>	1.70 (1)	2.6% (1)	-
<i>Entamoeba coli</i>	1.70 (1)	-	5 (1)
Total	100 (58)	100 (38)	100 (20)

progenitoras hematopoyéticas, que fue mayor cuando la fuente fue de médula ósea y de sangre de cordón umbilical ( $p < 0.001$ ), y el tipo de acondicionamiento mieloablativo ( $p = 0.045$ ).

#### Cuadro 5

**Cuadro 3.** Agentes etiológicos documentados en los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (n = 38)

Agente	Sítio donde se aisló el patógeno							Total % (n)
	Colon % (n)	Catéter % (n)	Pulmón % (n)	Vía urinaria % (n)	Boca % (n)	Herida % (n)	Células de cordón % (n)	
<i>Escherichia coli</i>	5.3 (2)	26.3 (10)	-	5.3 (2)	-			36.8 (14)
<i>Streptococcus mitis</i>		7.9 (3)						7.9 (3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.6 (1)	2.6 (1)						5.3 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2.6 (1)		2.6 (1)				5.3 (2)
<i>Enterococcus</i> sp				2.6 (1)		2.6 (1)		5.3 (2)
<i>Staphylococcus aureus</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Staphylococcus hominis</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Streptococcus viridans</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Streptococcus alactolyticus</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Bacillus</i> sp						2.6 (1)		2.6 (1)
Citomegalovirus	2.6 (1)							2.6 (1)
Influenza B		2.6 (1)						2.6 (1)
Virus BK		2.6 (1)						2.6 (1)
Adenovirus		5.3 (2)						5.3 (2)
Rinovirus			2.6 (1)					2.6 (1)
<i>Aspergillus</i>			2.6 (1)					2.6 (1)
<i>Entamoeba histolytica</i>	2.6 (1)							2.6 (1)
Total	13.2 (5)	65.8 (25)	5.3 (2)	10.5 (4)		2.6 (1)	2.6 (1)	100.0 (38)

La mortalidad ocurrió en 7.7% (n = 12) de los pacientes, sin diferencias entre sexo ( $p = 0.313$ ), entre el grupo de edad ( $p = 0.395$ ), en el tipo de trasplante ( $p = 0.781$ ) y el tipo de acondicionamiento ( $p = 0.073$ ). La mortalidad fue más frecuente en los pacientes que tuvieron algún proceso infeccioso (6.4%, n = 10) vs los pacientes que no lo tuvieron (1.3%, n = 2) [ $p = 0.013$ ]. La mortalidad se asoció con la fuente de células progenitoras hematopoyéticas, fue mayor en los pacientes en los que la fuente fue de médula ósea 33.3% (1/3), seguida de sangre de cordón umbilical con 23.5% (4/17) y en menor frecuencia a la sangre periférica con 5.1% (7/136) [ $p = 0.007$ ], y con la manifestación de falla primaria de injerto:

55.5% (10/18) vs los pacientes que injertaron: 1.4% (2/138) [ $p < 0.001$ ].

## DISCUSIÓN

Las infecciones son las complicaciones más importantes durante el periodo del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, por su morbilidad y mortalidad y por la capacidad de prevenir e intervenir oportunamente. Las infecciones se relacionan con el estado inmunológico del paciente desde la etapa de acondicionamiento, conocer la epidemiología de los patógenos asociados con estos procesos y la identificación del agente causal en cada centro de trasplante

**Cuadro 4.** Agentes etiológicos documentados en los pacientes adultos que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (n = 20)

Agente	Sitio donde se aisló el patógeno					
	Colon % (n)	Catéter % (n)	Pulmón % (n)	Vía urinaria % (n)	Boca % (n)	Total % (n)
<i>Escherichia coli</i>	30.0 (6)		5.0 (1)	5.0 (1)		40.0 (8)
<i>Streptococcus mitis</i>		15.0 (3)				15.0 (3)
<i>Streptococcus salivarius</i>		10.0 (2)				10.0 (2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		5.0 (1)				5.0 (1)
<i>Enterobacter agglomerans</i>		5.0 (1)				5.0 (1)
<i>Citrobacter freundii</i>	5.0 (1)					5.0 (1)
<i>Clostridium difficile</i>	5.0 (1)					5.0 (1)
Virus BK	5.0 (1)					5.0 (1)
<i>Candida</i> sp				5.0 (1)		5.0 (1)
<i>Entamoeba coli</i>	5.0 (1)					5.0 (1)
Total	20.0 (4)	65.0 (13)	5.0 (1)	5.0 (1)	5.0 (1)	100.0 (20)

**Cuadro 5.** Características del proceso infeccioso en los pacientes que ingresaron al estudio (n = 156)

Características	Todos % (n)	Proceso infeccioso % (76)	Sin proceso infeccioso % (80)	p
<b>Tipo de paciente</b>				
Pediátrico	69.2 (108)	65.8 (50)	72.5 (58)	0.364
Adulto	30.8 (48)	34.2 (26)	27.5 (22)	
<b>Tipo de trasplante</b>				
Autólogo	46.2 (72)	48.7 (37)	43.8 (35)	0.537
Alogénico	53.8 (84)	51.3 (39)	56.3 (45)	
<b>Fuente</b>				
Sangre periférica	87.2 (136)	75 (57)	98.8 (79)	<0.001
Médula ósea	1.9 (3)	3.9 (3)	0	
Sangre de cordón umbilical	10.9 (17)	21.1 (16)	1.3 (1)	
<b>Acondicionamiento</b>				
Mieloablativo	84.6 (132)	78.9 (60)	90 (72)	0.045
No mieloablativo	15.4 (24)	21.1 (16)	10 (8)	
<b>Injerto</b>				
Sí	88.5 (138)	82.9 (63)	93.8 (75)	0.034
No	11.5 (18)	17.1 (13)	6.3 (5)	
<b>Mortalidad</b>				
Sí	7.7 (12)	13.2 (10)	2.5 (2)	0.013
No	92.3 (144)	86.8 (66)	97.5 (78)	

es de vital importancia para establecer acciones preventivas con el objetivo de reducir su frecuencia y evitar complicaciones fatales.

En esta investigación se muestra un panorama de la ocurrencia de los procesos infecciosos durante el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de 37.2%. A pesar de que los procesos infecciosos pueden ocurrir en cualquiera de las etapas del trasplante, su mayor incidencia es en la primera etapa postrasplante, cuando el estado inmunológico del paciente está abatido, esto se demuestra porque 94.8% de los procesos ocurrió en los primeros 30 días.

Otros factores como el tiempo en el que ocurrió el injerto se asociaron con la infección, ya que 77.6% de los casos ocurrió previo al injerto. Destaca la adopción de las medidas preventivas en la etapa previa al injerto para evitar una infección porque son imprescindibles para el éxito del tratamiento. La falla primaria de injerto ocurrió en 18 pacientes (11.5%) en esta investigación, similar a lo descrito por Lum,<sup>8</sup> quien reportó incidencia de falla de injerto de 10.1%. Si bien estas frecuencias varían de acuerdo con el centro, se ha descrito que la falla primaria de injerto ocurre con mayor frecuencia en los trasplantes de tipo alogénico. Olsson,<sup>9</sup> en una investigación que incluyó a 967 pacientes en un periodo de 15 años, reportó una incidencia de 5.6%. En esta investigación no hubo diferencias estadísticas entre la falla primaria de injerto y el tipo de trasplante, ni en el acondicionamiento recibido.

Los procesos infecciosos se asociaron con la fuente de células progenitoras hematopoyéticas, los trasplantes de médula ósea no tuvieron esta falla, en contraste con los de sangre periférica y sangre de cordón umbilical y fue mayor en receptores de trasplante de sangre de cordón umbilical, esto puede explicarse por dos motivos: principalmente por la mayor aceptación de las

disparidades de HLA asociadas con la sangre de cordón umbilical en comparación con otras fuentes de injerto y debido a la mayor manipulación del espécimen de la fuente de células progenitoras hematopoyéticas.

Para el análisis de los procesos infecciosos, se considera que el tipo de trasplante es un factor decisivo para el riesgo de complicaciones. Pérez<sup>10</sup> describió que los trasplantes autólogos tienen menos riesgo en comparación con los alogénicos, en esta investigación el tipo de trasplante alogénico representó 54% del total de la muestra sin diferencias estadísticas en la manifestación de procesos infecciosos.

Con respecto a la distribución por grupo etiológico, los agentes causales de 81% de los casos fueron bacterias. En cuanto al agente causal, se ha descrito que los estafilococos coagulasa negativos (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus aureus*) son los agentes más frecuentes en los procesos infecciosos en receptores de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas;<sup>2</sup> al considerar que estos microorganismos son parte de la microbiota residente de la piel en humanos, son uno de los principales agentes etiológicos de las bacteriemias relacionadas con catéteres, condición que se encuentra en todos los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas antes del trasplante y proporciona un sitio potencial para la infección; además, se ha descrito que la inmunosupresión se relaciona con la bacteremia por estos agentes.<sup>11</sup> En esta investigación, a diferencia de lo descrito por Balletto<sup>2</sup> y Montúfar,<sup>11</sup> estos agentes tuvieron bajas frecuencias, a excepción de *Staphylococcus epidermidis*, que tuvo frecuencia de 5.2% de todas las infecciones bacterianas, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus aureus* con frecuencia de 1.7% y en todos los casos se aislaron de cultivos de la punta del catéter y no representaron mortalidad asociada con el proceso infeccioso,

a excepción de un caso de *Staphylococcus epidermidis* aislado del colon de un paciente pediátrico que falleció.

En esta investigación *Escherichia coli* fue la protagonista con 37.9% de todos los procesos infecciosos bacterianos, resultados similares a lo descrito en México por Rivas-Llamas,<sup>12</sup> quien reportó que incluso 85% de los casos de infecciones bacterianas se debe a *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas aeruginosa* (gramnegativos) y a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (grampositivos). Respecto a los microorganismos originarios de la microbiota endógena, como *Escherichia coli*, que alcanza la corriente sanguínea u órganos profundos debido a la debilidad de la mucosa entérica, en este sentido esta elevada frecuencia puede deberse a los esquemas de acondicionamiento prescritos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, porque de todos los casos de infecciones por *Escherichia coli* ( $n = 22$ ), 77.3% ocurrió en los pacientes con acondicionamiento mieloablativo y en 22.7% en esquema no mieloablativo.

Las infecciones virales ocurrieron en segundo lugar de frecuencia con 9.2% de todos los trasplantes, fue mayor en los pacientes pediátricos, en los que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de tipo alogénico y en pacientes que recibieron un esquema de acondicionamiento mieloablativo. Se ha descrito que el citomegalovirus es el virus más frecuente en los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. En esta investigación el adenovirus y el virus BK fueron los más frecuentes. El virus BK tiene tropismo para el epitelio renal y es causa de cistitis hemorrágica en pacientes que reciben un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en esta investigación el virus BK se detectó en un caso de viremia en un paciente pediátrico que falleció y en el colon en un paciente adulto; en ambos casos se trató de pacientes que reci-

bieron un trasplante alogénico. La frecuencia de infecciones virales por BK se ha reportado de 3 a 47%<sup>13</sup> en pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en esta investigación representó 2.38% entre los receptores de trasplante alogénico.

Las infecciones fúngicas representaron 3.5%, cifra menor a lo mencionado por García-Vidal y su grupo,<sup>14</sup> quienes reportaron frecuencia de infecciones fúngicas de 13.1% en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico de un centro de investigación de cáncer en Estados Unidos (Fred Hutchinson) en un periodo de cinco años en las que el agente causal más frecuente fue *Aspergillus* sp como causa de 88% de todas las infecciones fúngicas. Harrison y colaboradores<sup>15</sup> reportaron frecuencia de infecciones fúngicas de 10.3% en una muestra de 242 pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y *Aspergillus* sp como causa de 72% de los casos. En esta investigación *Candida* sp y *Aspergillus* sp tuvieron la misma frecuencia, con la diferencia de que la candidosis afectó a un paciente adulto y la aspergillosis a un paciente pediátrico. El foco de infección de la candidosis fue la boca, similar a lo descrito en la bibliografía, sin llegar a candidemia. Se ha descrito que estas infecciones inician con lesiones en la mucosa orofaríngea, que posteriormente se diseminan por vía hematogena. Nuestros resultados de la baja frecuencia de infecciones fúngicas pueden deberse a la efectividad de profilaxis antifúngica y al uso de filtros HEPA. En ambos casos estas infecciones ocurrieron antes del D+30, las infecciones fúngicas muestran un patrón bimodal, con picos de infección temprana y tardía. La mortalidad de las infecciones por aspergillosis se ha reducido en los últimos años de 70 a 22%; esta reducción puede deberse a los fármacos antifúngicos disponibles<sup>7</sup> y a las medidas preventivas profilácticas, como los filtros de aire.<sup>16</sup> En esta investigación los casos de infecciones fúngicas no tuvieron mortalidad.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de los procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue de 37.2%, en su mayor parte debido a bacterias gramnegativas endógenas (*E. coli*) y los estafilococos coagulasa negativos.

El conocimiento de los agentes infecciosos en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas debe enfocarse a la prevención, nuestros resultados insisten en la importancia de prevenir las infecciones principalmente bacterianas y en especial las ocasionadas por *E. coli* sp tan tempranamente como después del acondicionamiento recibido y durante el periodo postrasplante temprano.

Las acciones preventivas para disminuir su frecuencia de acuerdo con los datos obtenidos es el consumo de dietas con baja carga microbiana y descontaminación del aparato gastrointestinal con antibióticos orales no absorbibles previo al trasplante.

Uno de los probables factores de la baja frecuencia de infecciones por hongos es la utilización de filtro de aire HEPA.

## REFERENCIAS

1. 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. doi: 10.1016/j.idc.2010.01.010.
2. Balletto E, Mikulska M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7(1):2015045. doi: 10.4084/MJHID.2015.045.
3. Pérez-García M, Olaya-Vargas A, Gaytán-Morales F, et al. Reconstitución inmunológica en niños receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas* 2012;21(2):72-79.
4. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):139-144. doi: 10.1086/321805.
5. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr Opin Hematol* 2014;21(6):451-458. doi: 10.1097/MOH.0000000000000088.
6. Olaya Vargas A. Profilaxis y tratamiento de las infecciones por hongos y bacterias. In: Mexicanos E de textos, ed. *Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría*. 1<sup>a</sup> ed. México, DF; 2012:516.
7. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: Outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):531-540. doi: 10.1086/510592.
8. Lum SH, Miller WP, Jones S, et al. Changes in the incidence, patterns and outcomes of graft failure following hematopoietic stem cell transplantation for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:846. doi: 10.1038/bmt.2017.5.
9. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;48:537. doi: 10.1038/bmt.2013.32.
10. Pérez JL, Ayats J, Fortún J, de Oña M, Pumarola T. Microbiología del trasplante. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2011;29(9):683-690. doi: 10.1016/j.eimc.2011.05.015.
11. Montúfar Andrade FE, Madrid Muñoz CA, Villa Franco JP, et al. Bacteremia por *Staphylococcus coagulasa negativo* con concentración inhibitoria mínima para vancomicina  $\geq 2$ . *Infecto* 2016;20(1):3-8. doi: 10.1016/j.infect.2015.05.001.
12. Rivas-Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gac Mex Oncol* 2016;15(4):212-221. doi: 10.1016/j.gamo.2016.07.005.
13. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(10):797-804. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.06.007.
14. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1041-1050. doi: 10.1086/591969.
15. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:584. doi: 10.1186/s12879-015-1329-6.
16. Samuel V, Eva B, Tomáš S, et al. The availability of HEPA-filtered rooms and the incidence of pneumonia in patients after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): results from a prospective, multicentre, eastern European study. *J Clin Nurs* 2013;23(11-12):1648-1652. doi: 10.1111/jocn.12286.