

Infecciones en paciente sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Francisco Javier Otero Mendoza, Javier Ordoñez Ortega, Eduardo Arias De la Garza

Adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una terapia útil en el tratamiento de cáncer, inmunodeficiencias primarias, anemia aplásica, hemoglobinopatías, enfermedades genéticas y errores innatos del metabolismo. En los últimos años se ha presentado una respuesta de la enfermedad al trasplante de 50 a 90% de los casos según la patología; sin embargo, este grupo de pacientes presentan complicaciones que pueden poner en peligro su vida o deteriorar su calidad de vida. En particular, los receptores de TCPH presentan una gran susceptibilidad a las infecciones, las cuales representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad. El grado de susceptibilidad a las infecciones varía según el tipo de TCPH (autólogo versus alogénico, relacionado versus no relacionado) y según en qué momento se encuentre el paciente posterior al TCPH. Los periodos de mayor inmunosupresión post TCH son dos: durante el periodo de neutropenia, y en caso de enfermedad injerto contra huésped. Por lo tanto la implementación de diferentes estrategias para la prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado han demostrado impacto en el pronóstico de los pacientes. En esta publicación se detallan los agentes infecciosos (bacterianos, virales, micóticos y parasitarios), síndromes clínicos infecciosos, su tratamiento y medidas de prevención.

Palabras clave: Células progenitoras hematopoyéticas.

Infections in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation

ABSTRACT

Hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) is a useful therapy in the treatment of cancer, primary immunodeficiencies, aplastic anemia, hemoglobinopathies, genetic diseases and innate errors of metabolism. In the last few years, a disease response to transplantation of 50-90% of the cases according to pathology has occurred; however, this group of patients presents complications that can be life-threatening or deteriorate their quality of life. In particular, HPCT receptors are highly susceptible to infections, which represent a significant cause of morbidity and mortality. The degree of susceptibility to infection varies depending on the type of HPCT (autologous versus allogeneic, related versus unrelated) and when the patient is post HPCT. The periods of greatest post HPCT immunosuppression are two: during the neutropenia period, and in case of graft-versus-host disease. Therefore, the implementation of different strategies for prevention, early diagnosis and appropriate treatment has demonstrated impact on the prognosis of patients. This publication details the infectious agents (bacterial, viral, fungal and parasitic), clinical infectious syndromes, their treatment and prevention measures.

Key words: Hematopoietic progenitor cells.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) tiene diversas indicaciones en pediatría que incluyen pacientes con cáncer, inmunodeficiencias primarias, anemia aplásica, hemoglobinopatías, enfermedades genéticas y errores innatos del metabolismo. Después del trasplante los pacientes tienen riesgo de padecer complicaciones infecciosas que

son predecibles, considerando el tipo de trasplante y sus etapas.¹

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En 1968 se reportaron los primeros casos exitosos de TCPH, desde entonces el número de trasplantes realizados cada año ha incrementado exponencialmente, en 2015 se estima que se efectuaron cerca de 100,000 TCPH alrededor del mundo. La supervivencia de estos pacientes a largo plazo ha mejorado significativamente desde los años 70, esto es debido a la mejora de los métodos de soporte de vida y a la detección temprana de las

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

complicaciones que presentan estos pacientes. Se espera que para 2020 se encuentren con vida alrededor de un millón de receptores de TCPH. Una de las principales complicaciones de estos pacientes son las infecciosas, por lo que su diagnóstico y tratamiento oportunos pueden ayudar a mejorar su sobrevivencia.¹

Casi todos los agentes infecciosos en los pacientes con TCPH pertenecen a la flora normal bacteriana del mismo paciente o a microorganismos que quedaron latentes de una infección previa. Hay diversos factores de riesgo que incrementan las complicaciones infecciosas en el paciente con trasplante.¹ El grado de inmunosupresión del paciente se relaciona de manera directa con la enfermedad subyacente, el esquema de acondicionamiento y el tipo de trasplante (autólogo o alogénico). Los receptores de TCPH alogénico (obtenido de sangre de cordón o de cualquier otro donador) tienen mayor riesgo de presentar enfermedad injerto contra hospedero (EICH), en el que aumenta de modo significativo el riesgo de infección debido a la alteración en la integridad de las mucosas y al retraso en la recuperación de la función del sistema inmunitario. Por otro lado, para prevenir la aparición de EICH, se utiliza como parte del tratamiento ciclosporina y metotrexato.² Ambos agentes incrementan el riesgo de infección por la supresión de la respuesta inmunitaria celular y en el caso específico del metotrexato la alteración en las mucosas³ (Cuadro I).

También debe considerarse el esquema de acondicionamiento administrado con o sin radioterapia, ya que altera el sistema inmunitario y además daña las barreras mucosas incrementando el riesgo de infección.⁴

Todos los receptores de TCPH tienen un catéter venoso central (CVC), el cual se coloca antes del ingreso a la unidad de trasplantes, siendo una vía directa de entrada al torrente sanguíneo para diversos microorganismos.⁵

Cuadro I. Factores de riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas.

- Enfermedad subyacente
- Tipo de trasplante
- Régimen de acondicionamiento
- Antecedentes de enfermedades infecciosas
- Medidas cruentas en el paciente
- Presencia y gravedad de enfermedad injerto contra hospedero
- Tratamiento inmunosupresor

Los pacientes con antecedente de procesos infecciosos específicos como enfermedad invasiva por *Aspergillus sp.* o *Pneumocystis jirovecii* deben recibir profilaxis y tratamiento específico para prevenir una recaída de la enfermedad.⁶

El conocimiento de la epidemiología de los patógenos encontrados en el área hospitalaria y en la unidad de trasplantes puede ser de gran utilidad para conocer el riesgo de microorganismos existentes, así como su tipo de resistencia.⁷

AGENTES CAUSALES

La epidemiología de las infecciones bacterianas en los pacientes sometidos a TCPH es muy variable. En la mayoría de los centros hospitalarios alrededor del mundo han visto un cambio epidemiológico hacia un predominio de bacterias Gram negativas, un aumento en la resistencia a los betalactámicos, en particular aquéllas con presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y resistencia a las fluoroquinolonas.

Más preocupantes son los reportes que han surgido sobre las bacterias Gram negativas resistentes a los carbapenémicos e incluso a la colistina. Las opciones terapéuticas efectivas en estos pacientes son limitadas y por lo tanto su pronóstico clínico es malo.

En algunos otros centros las bacterias Gram positivas resistentes son predominantes como el *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) y los enterococos resistentes a glucopéptidos, las infecciones por estos agentes tienen también un pronóstico malo.⁷

Los pacientes sometidos a TCPH padecen deficiencias inmunitarias humorales, celulares y fagocitosis. Estos defectos inmunitarios causan enfermedad en tres periodos. El acceso del paciente con trasplante está determinado por el conocimiento de las alteraciones inmunitarias y el tipo de microorganismo que puede presentarse en cada una de las fases del trasplante. El primer periodo se denomina de preinjerto (menos de 30 días), el segundo injerto temprano (hasta el día 100) y el tercer periodo tardío (después del día 100).^{1,2}

El periodo de preinjerto se observa después del régimen de acondicionamiento. Inicia con la presencia de neutropenia con una duración de tres a cuatro semanas. Durante este periodo casi todas las infecciones son causadas por hongos y bacterias, además de algunas infecciones virales como herpes simple (HSV).

El periodo de injerto temprano se sitúa durante la recuperación de granulocitos y continúa aproxi-

madamente hasta el día 100 posterior al trasplante. Durante este periodo las complicaciones infecciosas están relacionadas con una alteración en la inmunidad humoral y celular. A pesar de que las bacterias y los hongos aún pueden causar infecciones durante este periodo, son menos frecuentes que en el periodo de neutropenia. Los agentes virales son los agentes infecciosos más frecuentes; además puede haber infección por *Pneumocystis jirovecii*.

En el periodo de injerto tardío hay una deficiencia en la respuesta humoral, celular y función reticuloendotelial que comienza después del día 100. Los principales patógenos son los virus y bacterias encapsuladas, en especial *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B.¹

Infecciones bacterianas

Las bacterias grampositivas ocasionan la mitad de las bacteriemias que se presentan en los pacientes sometidos a TCPH. La principal fuente de estos microorganismos es la piel, aunque también pueden tener su origen en nasofaringe y tubo digestivo. Los estafilococos se hallan por lo general en piel y nariz con un incremento en la frecuencia de colonización e infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR). Los microorganismos faríngeos incluyen *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae* y enterococos.⁸⁻¹⁰ La aparición de resistencia a vancomicina (*S. aureus*, enterococos) ha incrementado la mortalidad de los pacientes infectados, el tratamiento de las bacteriemias causadas por estos microorganismos constituye un verdadero reto para el clínico.¹¹

Las bacterias gramnegativas son la segunda causa de bacteriemias; sin embargo, hay informes de un aumento en la proporción de estos microorganismos. Además, es importante hacer mención de la aparición de bacteriemias por microorganismos gramnegativos resistentes a multifármacos (MDR).¹² La incidencia de infecciones por *Pseudomonas sp.* es variable, dependiendo de la institución y de los métodos de profilaxis utilizados, con una mortalidad hasta de 38%.¹³ Las bacteriemias se presentan durante el periodo de neutropenia, el uso de catéteres de larga estancia en pacientes inmunosuprimidos por EICH o su tratamiento y en los pacientes con falla del injerto.¹³

Los pacientes con EICH crónica o con asplenia funcional o anatómica tienen mayor riesgo de bacteriemia por microorganismos encapsulados, por lo que deben recibir profilaxis hasta que la inmunosupresión desaparezca.⁷

Estreptococos del grupo *viridans*

Las bacteriemias por estreptococos del grupo *viridans*, la mayoría secundarias a *S. mitis*, pueden ocasionar la muerte, sobre todo en el periodo postrasplante. El principal factor de riesgo es una deficiente higiene dental. Las úlceras secundarias a la reactivación de VHS son la vía de entrada de la bacteria. Después de la introducción de aciclovir como profilaxis contra VHS, la incidencia de septicemia por los estreptococos del grupo *viridans* ha disminuido de manera considerable.^{1,4,10}

Micobacterias

La infección por micobacterias en el paciente con trasplante es poco frecuente, pero es importante identificarla debido a que los antibióticos que se utilizan para el tratamiento no deben aplicarse de manera empírica. Las micobacterias no tuberculosas pueden ser la causa de infección del sitio de inserción del catéter, tunelitis, bacteriemias o neumonías.¹⁴ Las infecciones por *M. tuberculosis* se presentan de modo esporádico como neumonías debido a la reactivación del microorganismo secundario al estado de inmunosupresión. La prevención de la enfermedad puede lograrse suministrando profilaxis a los pacientes que tengan un PPD reactivo.^{15,16}

Infecciones por hongos

Las infecciones micóticas son causa de alta morbilidad y mortalidad. Casi todas son ocasionadas por especies de *Candida* y *Aspergillus*. Los pacientes sometidos a trasplante alogénico tienen 10 veces más riesgo de presentar enfermedad por hongos que aquéllos con trasplante autólogo.¹⁷

La infección por *P. jirovecii* se manifiesta por lo general como una neumonía con disnea, tos, fiebre e infiltrados bilaterales en la mayoría de los pacientes. Se presenta en individuos sometidos a trasplante autólogo o alogénico. Antes de la profilaxis, los sujetos tenían un riesgo de infección de 7% y una mortalidad de 5%.¹⁸

La candidosis es una infección ocasionada por flora endógena del tubo digestivo del hospedero y se manifiesta como fungemia o candidosis visceral. Los factores de riesgo de candidosis invasora incluyen neutropenia, mucositis y uso de antibióticos de amplio espectro o esteroides. La infección por *C. albicans* se evita con la administración de fluconazol.¹⁹

La aspergilosis se adquiere de manera externa por inhalación de esporas. Los sitios iniciales de infección son pulmones y senos paranasales; sin embargo, la diseminación al sistema nervioso central puede ser por vía hematógena o por contigüidad. Con el uso sistemático de fluconazol como profilaxis, la aspergilosis ha surgido como la principal infección causada por hongos en las necropsias de pacientes que recibieron trasplantes. La incidencia de aspergilosis invasora es de 4 a 15% de los pacientes, con un máximo entre la segunda y tercera semanas del trasplante (durante la neutropenia), y del segundo al tercero o cuarto mes relacionado con EICH.²⁰

Infecciones por virus

Los virus, especialmente los de la familia *herpesviridae*, son la mayor fuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes trasplantados. El patrón de la enfermedad causada por los virus suele ser similar entre todos los pacientes; sin embargo, la frecuencia, el modo presentación y relativa severidad pueden ser diferentes de acuerdo con la etapa postrasplante en la que se encuentre el paciente.

Citomegalovirus (CMV) es en la actualidad la principal etiología viral de rechazo al trasplante, pero gracias al uso de profilaxis ha sido posible disminuir la prevalencia de esta complicación.

La infección por adenovirus ocurre aproximadamente en 30% de los receptores de TCPH pediátricos y puede volverse latente en tejido linfoide y riñones. Las manifestaciones clínicas más comunes de infección incluyen diarrea, enfermedad febril, cistitis hemorrágica y neumonía, pero también puede incluir hepatitis y encefalitis.

Las infecciones por el virus Varicella-zoster (VZV) son ocasionadas en 25 a 40% de los pacientes después del TCPH, la reactivación ocurre con mayor frecuencia en asociación con enfermedad de injerto contra huésped, pero también se ha descrito en pacientes después de trasplante autólogo.

Se presenta la sensación de ardor o dolor en el dermatoma involucrado con la aparición de vesículas en la distribución de uno a tres dermatomas sensoriales. Si no se instituye la terapia apropiada con aciclovir la diseminación puede ocurrir en 36% de los pacientes infectados con una tasa de mortalidad de 10%.^{1,2}

Infecciones por parásitos

La enfermedad parasitaria que se observa con mayor frecuencia es la toxoplasmosis y generalmente se

manifiesta por reactivación. Es un padecimiento poco frecuente que se presenta entre 2 y 7% de los pacientes con serología positiva previa al trasplante. También puede adquirirse a través del trasplante y por productos sanguíneos contaminados. El cuadro clínico incluye fiebre encefalitis con datos de focalización, neumonitis o miocarditis. El periodo de mayor riesgo es dos a ocho semanas posteriores al trasplante.²¹

SÍNDROMES CLÍNICOS

Periodo temprano (previo al injerto)

El periodo de preinjerto comienza con el inicio de la terapia de acondicionamiento y continúa aproximadamente hasta el día 30 del trasplante. Las infecciones bacterianas predominan en este periodo de neutropenia y linfopenia profunda, siendo necesario el uso de antibióticos profilácticos y el inicio de terapia empírica general. Los antibióticos profilácticos generales (betalactámicos o ciprofloxacino) deben empezar cuando el recuento de neutrófilos disminuye a menos de 500/mm³ y debe mantenerse hasta la recuperación del recuento de neutrófilos^{1,2} (Figura 1).

El uso de antibióticos profilácticos ocasiona la modificación de la flora intestinal, lo que propicia la multiplicación de microorganismos potencialmente patógenos como *C. difficile* y los agentes causales más frecuentes de bacteriemia son los microorganismos grampositivos, en particular los estafilococos coagulasa negativos y los estreptococos del grupo *viridans*. La alteración en las barreras de defensa secundarias a mucositis y al uso de catéteres venosos centrales predispone a los pacientes a bacteriemias por el paso de bacterias que colonizan piel e intestino a compartimientos estériles. La colonización por bacterias resistentes puede ocasionar después bacteriemias por estos microorganismos. Casi todas las complicaciones se presentan durante este periodo (mucositis, neutropenia grave) y son similares en todos los tipos de trasplante. Quienes no reciben terapia de acondicionamiento con radioterapia y metotrexato y una recuperación rápida en el recuento de neutrófilos tienen menor riesgo de adquirir mucositis e infecciones graves.

Deben realizarse cultivos de rutina en las recolecciones de células progenitoras hematopoyéticas en busca de microorganismos, *Corynebacterium* o estafilococos se aísla con mayor frecuencia. Los pacientes receptores de recolecciones con cultivos

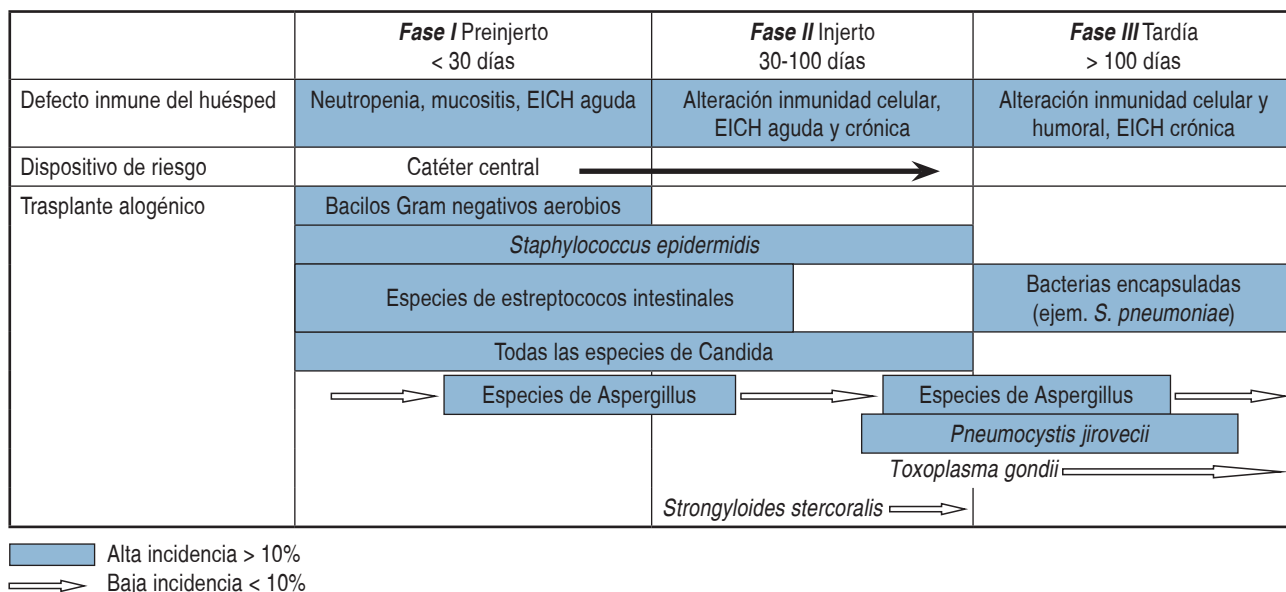


Figura 1. Fases de las infecciones bacterianas, micóticas y parasitarias en los receptores TCPH.

positivos por lo general no muestran datos clínicos de infección; sin embargo, debe considerarse un antibiótico profiláctico específico contra el microorganismo aislado en las células infundidas.²²

Bacteriemias por infección de catéter venoso central

Durante el periodo de neutropenia los receptores TCPH tienen un alto riesgo de infecciones bacterianas, comparable con el riesgo del paciente con cáncer que presenta neutropenia secundaria a la quimioterapia. Las bacteriemias por catéter son comunes por el uso regular del CVC para la administración de medicamentos, alimentación parenteral, hemoderivados y toma de muestras sanguíneas. El agente causal encontrado con mayor frecuencia es *Staphylococcus epidermidis*. Otros cocos grampositivos relacionados con bacteriemias en el receptor TCPH son *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*. Las infecciones por *S. viridans* se presentan en individuos con mucositis secundaria al periodo de acondicionamiento y que tienen higiene bucal deficiente. Casi todas las infecciones de catéteres por grampositivos pueden tratarse de manera exitosa sin que sea necesario el retiro del catéter.^{2,3}

Las infecciones de catéteres por bacilos gramnegativos surgen posterior al daño de la mucosa del tubo digestivo con translocación bacteriana y su paso a la circulación. Los microorganismos detec-

tados con mayor frecuencia incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Es frecuente la resistencia de estos microorganismos a diversos antibióticos. Las infecciones de catéter ocasionadas por Gram negativos, *S. aureus*, *Candida* sp. y *Bacillus cereus* tienen indicación de retiro del catéter.²³

Infecciones por hongos

Los principales agentes micóticos incluyen *Candida* sp., *Aspergillus* sp. y agentes de mucormicosis (*Mucor*, *Absidia* y *Rhizopus* sp.). Otros hongos detectados con menos frecuencia son *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Curvularia* sp. y *Alternaria* sp.²⁴ La infección ocasionada por estos microorganismos se presenta en menos de 5% de los pacientes durante la neutropenia. El riesgo aumenta en aquellos sujetos en que tarda en instaurarse el injerto o cuando el sujeto se halla neutropénico previo al trasplante.²⁵ Las infecciones por *Candida albicans* son las más frecuentes, aunque las infecciones por *Candida tropicalis* tienden a ser más graves.²⁰ La profilaxis con fluconazol ha disminuido el riesgo de infecciones por estos dos microorganismos; sin embargo, *Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Candida parasilopsis* han surgido como patógenos resistentes al fluconazol.^{26,27}

La vía de entrada para *Aspergillus* y agentes mucorales es el aparato respiratorio, a diferencia de la *Candida* sp. que es del tubo digestivo.²⁸

Aspergillus se vincula con sinusitis y neumonía con diseminación, pero es poco frecuente su aislamiento en hemocultivos. El diagnóstico por lo general se realiza con cultivo de material obtenido por broncoscopio, biopsia pulmonar y resultado histopatológico.²⁸

Infecciones gastrointestinales

La diarrea que se presenta posterior al trasplante suele ser ocasionada por mucositis y EICH. La diarrea de origen infeccioso se observa en menos de 15% de los casos y puede aparecer durante todo el periodo del trasplante. La lista de agentes infecciosos causales de diarrea incluye *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Giardia*, *Cryptosporidium* y virus (enterovirus, adenovirus, rotavirus y herpesvirus tipo 6).^{2,29}

La diarrea por el uso de antibióticos, en especial la causada por *Clostridium difficile*, se manifiesta durante la neutropenia, cuando se administra el tratamiento profiláctico.²⁹

La colitis neutropénica es una infección por anaerobios que se presenta con relativa frecuencia relacionada con diarrea durante el periodo de neutropenia. Está precedida por fiebre, dolor abdominal y datos de irritación peritoneal. Los estudios de imagen como el ultrasonido y la tomografía pueden mostrar inflamación de colon con engrosamiento de la mucosa, debiéndose agregar terapia específica contra anaerobios.¹

Periodo intermedio postrasplante (injerto temprano)

Inicia con la recuperación del recuento de neutrófilos y continúa hasta el día 100, cuando el incremento de la función de linfocitos B y T es evidente. Sin embargo, la reconstitución de los linfocitos T puede verse afectada por EICH o infección por CMV y sus respectivos tratamientos (esteroides, ciclosporina, terapia antilinfocitos T, ganciclovir). Por tanto, las infecciones son más frecuentes en los receptores de trasplante alogénico, quienes son más propensos a tener EICH e infecciones por CMV. Otra complicación por EICH es la lesión de la mucosa intestinal que puede causar bacteriemia o fungemia.¹

Neumonía

La neumonía infecciosa debe diferenciarse de las complicaciones pulmonares no infecciosas posteriores al TCPH, las cuales pueden incluir edema

pulmonar, derrame pleural, hemorragia, neumonitis o fibrosis secundarias a radioterapia, reacciones medicamentosas, bronquiolitis obliterante y EICH crónica. El tratamiento de las neumonías no infecciosas requiere exclusión de procesos infecciosos en vías respiratorias inferiores, al ser su fisiopatología distinta se necesita únicamente como tratamiento esteroideo.³⁰

Los agentes infecciosos varían según la flora endógena del paciente y la hospitalaria. Entre los microorganismos se encuentran enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *L. pneumophila*, *Candida sp.* y *Aspergillus sp.*, entre otros.

Pneumocystis jirovecii es causa también de neumonía posterior al injerto. El cuadro clínico es semejante al de otros pacientes inmunodeficientes. La incidencia de neumonía por *P. jirovecii* ha disminuido de manera importante con la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol, que debe administrarse por 6 a 12 meses o por un periodo mayor en caso de EICH crónica.¹⁹

Encefalopatía

La encefalopatía es una complicación poco estudiada que tiene mal pronóstico en pacientes pediátricos, con un margen de mortalidad de 65%. Se han descrito diversas causas infecciosas y no infecciosas.

Infecciones por hongos

La presentación tardía de aspergilosis puede ocurrir en 10 a 20% de los pacientes en este periodo, sobre todo en aquéllos con EICH crónica, los cuales reciben tratamiento con altas dosis de esteroides y con poca respuesta del injerto.³¹

Cistitis hemorrágica

La cistitis hemorrágica puede presentarse en cualquier fase del trasplante y conlleva causas no infecciosas e infecciosas. Dentro de su origen infeccioso, los agentes más frecuentes son los virus (poliomavirus, citomegalovirus, adenovirus); sin embargo, las bacterias y los hongos también deben considerarse como posible origen.¹

Periodo de injerto tardío

Inicia aproximadamente 100 días después del trasplante y termina cuando la inmunidad del paciente regresa a la normalidad, 18 a 36 meses posteriores

al trasplante. En general, la recuperación inmunitaria se presenta al terminar el primer año después del trasplante. Para los pacientes con EICH crónica este periodo se prolonga durante todo el tratamiento inmunosupresor ocasionando disfunción en los linfocitos, macrófagos y la inmunidad humoral.²

Los síndromes clínicos más frecuentes son sinusitis, bronquiolitis, neumonía, otitis media, secundarios a infecciones virales o bacterianas.

Bacteriemias

Las infecciones bacterianas surgen con menos frecuencia durante este periodo. Sin embargo, la respuesta humoral en los pacientes es deficiente, lo que los hace susceptibles a infecciones por estos microorganismos. La EICH crónica incrementa la inmunosupresión. Las bacterias encapsuladas, en especial *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B, son los agentes causales de las infecciones bacterianas que no se relacionan con bacteriemias de catéter.¹

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Excepto por la microbiología, los exámenes de laboratorio son de poco valor. Los estudios microbiológicos incluyen cultivos de sangre para hongos y bacterias y detección de virus; examen serológico específico y tinciones especiales. El medio de cultivo Bactec Myco/F o los sistemas de centrifugación incrementan la posibilidad de aislamiento de hongos en la sangre.³²

La determinación de reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina 6 han demostrado utilidad como auxiliares en el diagnóstico de complicaciones infecciosas en los pacientes con trasplantes.^{33,34}

Otros exámenes de laboratorio tienen valor limitado. La biometría hemática completa puede determinar el estado del injerto; un recuento absoluto < 500/mm se relaciona con alta incidencia de infecciones bacterianas. La cuantificación de enzimas hepáticas y pruebas de función renal pueden ser de utilidad para diferenciar un proceso infeccioso de toxicidad por quimioterapia o EICH.

TRATAMIENTO

Para determinar el esquema antibiótico inicial debe considerarse la flora del paciente, la flora nosoco-

mial y el tipo de resistencia de los microorganismos.^{1,11,35}

Deben tomarse en cuenta algunos principios generales para prevenir o tratar un proceso infeccioso. Los esquemas antimicrobianos se indican en cuatro situaciones diferentes:³⁵

- 1) Terapéutico: tratamiento para una infección específica establecida con el propósito de erradicarla y evitar recaídas.
- 2) Profiláctico: inicio de esquema antibiótico para prevenir una infección en todos los pacientes sometidos a procedimiento de trasplante.
- 3) Empírico: inicio de tratamiento con antibióticos ante la presencia de fiebre, hipotensión o datos de sepsis sin un origen infeccioso evidente.
- 4) Preventivo: administración de antibiótico en la población de alto riesgo de desarrollar un proceso infeccioso específico y que con base en marcadores epidemiológicos o de laboratorio tienen alta posibilidad de presentar infección (CMV).

El tratamiento inicial de los pacientes con fiebre y neutropenia durante la fase de preinjerto en TCPH es similar a los pacientes que presentan neutropenia y fiebre secundaria a quimioterapia.³⁵

El uso empírico de anfotericina debe iniciarse si el paciente persiste febril pese a siete días de antibioticoterapia adecuada y no se ha hallado ninguna bacteria causal. El uso de azoles como itraconazol y voriconazol son de utilidad en el tratamiento de aspergilosis invasora en el paciente inmunodeficiente. Las ecocandinas, caspofungina y micafungina, solas o en combinación con un triazol o anfotericina, son eficaces para el tratamiento de *Candida sp.* y aspergilosis invasora.³⁶

PREVENCIÓN

Las estrategias para prevenir procesos infecciosos incluyen el aislamiento del paciente en un área blanca especial para evitar la exposición a patógenos, aplicación de factor estimulador de colonias para incrementar la reconstitución inmunitaria del hospedero, profilaxis antibiótica en los periodos de mayor riesgo de infección, evitar la infección subclínica con tratamiento preventivo y el lavado de manos o uso de alcohol desinfectante.

El área asignada para la unidad de trasplantes debe contener un sistema filtrador de aire de partículas de alta eficiencia, además de contar con un

sistema de presión positiva con más de 12 cambios de aire por hora.²

Las personas que entran al área especial de trasplante para realizar una exploración o tocar al paciente (visitantes y personal hospitalario) deben lavarse las manos o desinfectárselas con alcohol fuera de la unidad de trasplantes. Durante la época de infecciones respiratorias, el personal del hospital debe hacer hincapié en la importancia del lavado de manos y restringir las visitas a personas con proceso infeccioso de las vías respiratorias.¹

El tratamiento profiláctico o preventivo es mucho más eficaz que iniciar un tratamiento cuando la infección se encuentra demostrada, tomando en consideración que el margen de mortalidad para pacientes con infecciones confirmadas continúa siendo alto, a pesar de contar con tratamientos específicos. Posterior a la resolución de la mucositis y restablecida la vía oral, se prefiere la administración de medicamentos profilácticos por esta vía.

Dentro de las medidas para disminuir el riesgo de infección bacteriana está el inicio de antibióticos como cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas (ciprofloxacino) y carbapenémicos. La profilaxis debe comenzar desde el inicio de la neutropenia y conservarse hasta su resolución, tomando en cuenta los sitios más frecuentes de infección (tubo digestivo, respiratorio y piel). Hay controversia en relación con el esquema antibiótico más apropiado, por lo que es indispensable tener en mente la epidemiología de cada institución, además de contar con la infraestructura para monitorizar la resistencia bacteriana local para modificar las medidas terapéuticas de acuerdo con los resultados.³⁷

La profilaxis con TMP/SMX contra *P. jirovecii* se inicia al momento del injerto y se administra por vía oral tres veces por semana por seis meses después del trasplante. La dosis es de 5 a 10 mg/kg/día dividido en dos dosis o 150 mg/m²/SC/día en dos dosis, para tres días consecutivos por semana.¹⁸

La profilaxis antimicótica incluye fluconazol o dosis bajas de anfotericina para reducir la incidencia de infecciones superficiales o diseminadas por hongos. Ambos medicamentos han demostrado ser eficaces para prevenir las infecciones por hongos, el fluconazol tiene menos nefrotoxicidad, lo que es una ventaja; sin embargo, ha favorecido la aparición de patógenos resistentes como *Candida krusei* y algunas cepas de *C. albicans*.²⁰

Medidas para reducir el riesgo de infección

Antes del trasplante deben comentarse las medidas para disminuir el riesgo de infección e incluir información sobre viajes, asistencia a lugares concurridos o las mascotas en casa. Algunas actividades sociales como acudir al cine o ir a la escuela pueden incrementar el riesgo de enfermedades infectocontagiosas. Debe evitarse el contacto con individuos que tosan o estornuden, además de utilizar un cubrebocas para evitar el contagio por vía aérea. Los pacientes deben ser instruidos en el lavado de manos, en especial si están en contacto con una persona con catarro.²

Los perros y gatos sanos son mascotas aceptables. Sin embargo, el paciente no debe ser responsable de la limpieza de la mascota por el riesgo potencial de contacto con quistes de *Toxoplasma*. De igual manera, el individuo no debe acercarse a los areneros para evitar el contacto con los excrementos. Dado que los reptiles pueden ser transmisores de *Salmonella*, los sujetos no deben tocar estos animales y las áreas donde se encuentran.¹

REFERENCIAS

1. Recommendations of Centers for Disease Control, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations. Biol Bone Marrow Transplant. 2000; 6: 7-83.
2. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001; 33 (2): 139-144.
3. Frère P, Baron F, Bonnet C, Haffraoui K, Pereira M, Willems E et al. Infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning regimen. Bone Marrow Transplant. 2006; 37 (4): 411-418.
4. Fillicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. Bone Marrow Transplant. 2003; 31 (1): 1-10.
5. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, Torjman L, Ladeb S, Lakhal A et al. Difference in time to positivity is useful of the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2005; 35 (4): 397-401.
6. Vaidya SJ, Ortin M, López-Duarte M, Sirohi B, Powles R, Treleaven J et al. Haematopoietic progenitor cell transplantation in patients with previous history of invasive fungal infection. Leuk Lymphoma. 2005; 46 (8): 1143-1150.
7. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Runde V, Kolb HJ et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies --guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and

- Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2003; 82 (Suppl 2): S175-S185.
8. Shaw BE, Boswell T, Byrne JL, Yates C, Russell NH. Clinical impact of MRSA in a cell stem transplant unit: analysis before, during and after an MRSA outbreak. Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (10): 623-629.
 9. Kato N, Tanaka J, Mori A, Tutumi Y, Yonezumi M, Chiba K et al. The risk of persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. 2003; 82 (5): 310-312.
 10. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN et al. Pre-and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2005; 7 (1): 11-17.
 11. Avery R, Kalaycio M, Pohlman B, Sobecks R, Kuczkowski E, Andresen S et al. Early vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. Bone Marrow Transplant. 2005; 35 (5): 497-499.
 12. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (12): 775-781.
 13. Hakki M, Limaye AP, Kim HW, Kirby KA, Corey L, Boeckh M. Invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections: high rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (11): 687-693.
 14. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculosis mycobacterial Infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis. 2004; 38 (10): 1428-1439.
 15. Maeda T, Kusumi E, Kami M, Kawabata M, Le Pavoux A, Hara S et al. Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. Bone Marrow Transplant. 2005; 35 (1): 91-97.
 16. de la Cámara R, Martino R, Granados E, Rodríguez-Salvanes FJ, Rovira M, Cabrera R et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Bone Marrow Transplant. 2000; 26 (3): 291-298.
 17. Imataki O, Kami M, Kim SW, Gotoh M, Komaba S, Kasai M et al. A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplant. 2004; 33 (12): 1173-1179.
 18. Snyderman DR, Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1397-1405.
 19. Strahlivitz J, Sugar AM, Engelhard D. Fluconazole in transplant recipients: options and limitations. Transpl Infect Dis. 2000; 2 (2): 62-71.
 20. Hamza NS, Ghannoum MA, Lazarus HM. Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2004; 34 (5): 377-389.
 21. Gratwohl A, Brand R, Frasson F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P et al. Cause of death after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. Bone Marrow Transplant. 2005; 36 (9): 757-769.
 22. Majado MJ, García-Hernández A, Morales A, González C, Martínez-Sánchez V, Menasalvas A et al. Influence of harvest bacterial contamination on autologous peripheral blood progenitor cells post-transplant. Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (2): 121-125.
 23. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I et al. Bloodstream infections among transplants recipients: results of nationwide surveillance in Spain. Am J Transplant. 2007; 7 (11): 2579-2586.
 24. Marr K, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002; 34 (7): 909-917.
 25. Post MJ, Lass FC, Gastil G, Nachbaur D. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single center study of 166 transplanted patients. Transpl Infect Dis. 2007; 9 (3): 189-195.
 26. Westbrook SD, Kirkpatrick WR, Freytes CO, Toro JJ, Bernardo S, Patterson TF et al. *Candida krusei* sepsis secondary to oral colonization in a hematopoietic stem cell transplant recipient. Med Mycol. 2007; 45 (2): 187-190.
 27. Bow EJ. Long-term antifungal prophylaxis in high-risk hematopoietic stem cell transplant recipient. Medical Mycology. 2005; 43: S277-S287.
 28. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. Med Mycol. 2005; 43 (Suppl. 1): S49-S58.
 29. Tomblyn M, Gordon L, Singhal S, Tallman M, Williams S, Winter J et al. Rarity of toxigenic *Clostridium difficile* infections after hematopoietic stem cell transplantation: implications for symptomatic management diarrhea. Bone Marrow Transplant. 2002; 30 (8): 517-519.
 30. Forslöw U, Mattsson J, Ringden O, Klominek J, Remberger M. Decreasing mortality rate in early pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. Scand J Infect Dis. 2006; 38 (11-12): 970-976.
 31. Panackal AA, Imhof A, Hanley EW, Marr KA. *Aspergillus ustus* infections among transplant recipients. Emerg Infect Dis. 2006; 12 (3): 403-408.
 32. Serody JS, Berrey MM, Albritton K, O'Brien SM, Capel EP, Bigelow SH et al. Utility of obtaining blood cultures in febrile neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000; 26 (5): 533-538.
 33. Pihusch M, Pihusch R, Fraunberger P, Pihusch V, Andreesen R, Kolb HJ et al. Evaluation of C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin levels in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. Eur J Haematol. 2006; 76 (2): 93-101.
 34. Ortega M, Rovira M, Filella X, Martínez JA, Almela M, Puig J et al. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with non neutropenic fever after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006; 37 (5): 499-502.
 35. Marty FM, Rubin RH. The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. Transpl Int. 2006; 19 (1): 2-11.

- 36. Boyle BM, McCann SR. The use of itraconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2000; 2 (2): 72-79.
- 37. Frère P, Hermanne JP, Debouge MH, Fillet G, Beguin Y. Changing pattern of bacterial susceptibility to antibiotics in

hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transpl.* 2002; 29: 589-594.

Correspondencia:

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

Departamento de Infectología Instituto Nacional de Pediatría

E-mail: droterom@yahoo.com