

## Las infecciones en niños receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation

Juan Carlos Jaime Fagundo<sup>1</sup>, Leónides Castellanos Hernández L<sup>2</sup>, Julio César Díaz Marrero<sup>2</sup>, Sandra Sarduy Saez<sup>1</sup>, Dunahisy Llerena Moreno <sup>1</sup>, Wilfredo Roque García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital General Universitario "Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba.

---

### RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones representan una complicación frecuente y potencialmente grave para los receptores de trasplante de progenitores hematopoyético (TPH).

**Objetivo:** describir las infecciones en los pacientes pediátricos receptores de TPH.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) entre los años 1986 y 2016. Se obtuvo la distribución de frecuencias y los porcentajes de las variables seleccionadas.

**Resultados:** Se estudió el universo (n=47), la edad promedio fue de 11± 4 años. Las principales indicaciones del TPH fueron las leucemias agudas. Las infecciones afectaron al 87,2 % de los casos. Hubo 67 episodios infecciosos, en 25 (37,3 %) no se pudo identificar el agente causal. Las bacterias grampositivas se aislaron con mayor frecuencia (29,9 %), con predominio de *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus viridans*. En orden de frecuencia decreciente le siguieron los gramnegativos, los virus, los hongos y los protozoos. La sepsis fue la causa directa de muerte en 6 (35,3 %) de los 17 fallecidos; la mortalidad por infección precoz (83,3 %) superó a la tardía y fue en general mayor en los TPH alogénicos (66,6 %) que cuando se usó la médula ósea como fuente (66,6 %).

**Conclusiones:** Las infecciones son las complicaciones más comunes en estos niños; su frecuencia aumenta por diferentes factores que dependen del tipo de trasplante, el tiempo transcurrido y la presencia de otras complicaciones; constituyen además una causa importante de mortalidad sobre todo precoz.

**Palabras clave:** trasplante de progenitores hematopoyéticos, infección, leucemias agudas.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Infections represent a frequent and potentially serious complication for recipients of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

**Objective:** To describe the infections in the pediatric patients receiving HSCT.

**Methods:** A descriptive and cross-sectional study was carried out at the Institute of Hematology and Immunology (IHI) between 1986 and 2016. The frequency, distribution and percentages of the selected variables were obtained.

**Results:** The universe was studied (n = 47), the average age was  $11 \pm 4$  years. The main indications of HSCT were acute leukemias. Infections affected 87.2% of the cases. There were 67 infectious episodes, in 25 (37.3%) the causative agent could not be identified. Gram-positive bacteria were isolated more frequently (29.9%), with a predominance of *Staphylococcus coagulase* negative and *Staphylococcus viridans*. Gram negative bacteria, viruses, fungi and protozoa followed in descending order of frequency. Sepsis was the direct cause of death in 6 (35.3%) of the 17 deceased. Mortality from early infection (83.3%) exceeded late mortality and was generally higher in allogeneic HSCT (66.6%) and when the bone marrow was used as a source of cells (66.6%).

**Conclusions:** Infections are the most common complications in these children; its frequency increases due to different factors that depend on the type of transplant, the time elapsed, and the presence of other complications; they also constitute an important cause of early mortality.

**Keywords:** transplantation, hematopoietic progenitors, infection, acute leukemias.

---

## INTRODUCCIÓN

En las décadas de 1950 y 1960 se introdujo en la práctica clínica el TPH inicialmente como último recurso en pacientes con enfermedad avanzada. A partir de 1968 el proceder se ha establecido como un estándar para el tratamiento de ciertas enfermedades hematológicas y luego en otras entidades no hematológicas.<sup>1-3</sup>

Este procedimiento, altamente especializado y costoso, se limita predominantemente a países de alto y mediano ingreso, donde la expansión de esta práctica ha estado favorecida.<sup>4, 5</sup>

En el año 2006, se reportaron 50 417 de TPH en total, según una encuesta realizada por la Red Mundial para la Sangre y Trasplante de Médula Ósea en 1 327 centros de

---

71 países. De estos, 28 901 (57 %) fueron autólogos y 21 516 (43 %) alogénicos; 11 928 de donantes familiares y 9 588 de donantes no relacionados. Las indicaciones principales para el trasplante fueron los trastornos linfoproliferativos (54.5 %) y las leucemias (33.8 %), el 48 % se realizó en Europa y el 36 % en América.<sup>7-8</sup>

Según un estudio del Grupo Europeo para Trasplante de Médula y Sangre (EBMT, por su siglas en inglés) en 658 centros de 48 países (entre europeos y afiliados), en el año 2013 se realizó la cifra record de 39 209 trasplantes en 34 809 pacientes; 14 950 fueron alogénicos (43 %) y 19 859 autólogos (57 %). Las principales indicaciones fueron las leucemias y los trastornos linfoproliferativos.<sup>9,10</sup>

Al ampliar las indicaciones, existir más opciones para su realización y mejorar la supervivencia, se pronostica que, para el año 2020, pueda haber alrededor de un millón de sobrevivientes a largo plazo después de realizado el TPH.<sup>11</sup>

En Cuba, se habían realizado 323 TPH hasta el año 2010. Los centros con mayor número de TPH son el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA) y el Instituto de Hematología (IHI). Este último es la única institución que del país realiza el proceder en niños.<sup>12</sup>

Varios estudios revelan que la disfunción orgánica e infecciones que son las causas más comunes de muerte en esta población.<sup>2,13-18</sup>

El riesgo de infecciones en receptores de TPH es resultado de una combinación de diferentes factores que se modifican según el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido y la presencia de complicaciones.<sup>18-23</sup>

La causa subyacente de las infecciones de estos pacientes es la inmunodepresión que producen la enfermedad neoplásica de base, el acondicionamiento, el tratamiento del rechazo y de la enfermedad de injerto contra hospedero (EICH). Otros factores a tener en cuenta son el tipo de trasplante, el riesgo de infección inherente a las instrumentaciones hospitalarias y las iatrogenias a que se ven sometidos los pacientes.<sup>24-28</sup>

En cuanto algunas de estas medidas tienen como base el conocimiento científico y siguen las directrices de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, siglas en inglés), otras son basadas en experiencias y opiniones personales y han sido objeto de divergencias.<sup>29-31</sup>

Si bien la mayoría de los componentes del sistema inmune se recuperan con relativa rapidez y de una forma predecible en la mayoría de los pacientes, la reconstitución funcional es mucho más tardía e impredecible.<sup>32-36</sup>

Para definir el riesgo de infección es necesario conocer el patrón de reconstitución del sistema inmune debido a que dichos periodos se asocian con riesgos y patógenos diferentes. Asimismo el conocimiento del patrón habitual de reconstitución inmune puede alertar sobre algún riesgo particular para el paciente cuando dicho patrón no sigue el curso esperado.<sup>37-42</sup>

El objetivo de esta investigación fue describir características sociodemográficas y clínicas de los niños receptores de TPH en el IHI entre 1986 y 2016; además de estimar la frecuencia de infecciones en relación con un conjunto de variables investigadas en estos pacientes, así como describir la mortalidad por infecciones en niños receptores de TPH en el periodo analizado.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal que incluyó los pacientes en edad pediátrica, receptores de TPH con diferentes afecciones hematológicas, en el IHI entre enero de 1986 y diciembre de 2016.

Se estudió el universo, conformado por todos los pacientes en edad pediátrica (menores de 18 años) a los que se les realizó TPH en el IHI en el periodo de estudio.

La fuente de obtención de la información fueron las HC de todos los pacientes incluidos en el estudio; de las que se obtuvo la información referente a la presencia de manifestaciones infecciosas y el resto de las variables investigadas. Los datos obtenidos fueron resumidos en un modelo de recolección, previamente diseñado.

Con los datos obtenidos se confeccionó una base de datos, a la que inicialmente se efectuó el análisis exploratorio por métodos de estadística descriptiva, con vista a detectar omisiones o errores, así como realizar subsanaciones.

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos se obtuvo la distribución de frecuencias de las variables seleccionadas para el estudio (medidas de frecuencias absolutas y relativas). Para el procesamiento se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

La investigación contó con la aprobación del consejo científico y del comité de ética de la investigación del IHI. Se cumplieron los requerimientos reguladores aplicables y los principios éticos regulados por la Declaración de Helsinki del 2013. Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida durante el estudio, la cual solo fue utilizada solo con propósitos docentes e investigativos.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las variables sociodemográficas y clínicas seleccionadas de los 47 pacientes receptores de TPH. La edad promedio fue de  $11 \pm 4$  años, predominó el grupo de 5 a 14 años con 30 casos (63,8 %). La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino (66,0 %) y de piel blanca (6,6 %). En cuanto a la enfermedad de base, la leucemia linfóide aguda y la leucemia aguda no linfóide sobresalieron con porcentos de 31,9 % y 29,8 %, respectivamente.

**Tabla 1.** Principales características sociodemográficas y clínicas de los pacientes trasplantados ( $n=47$ )

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Edad(años)</b>		
< 5	4	8,5
5-9	15	31,9
10-14	15	31,9
15-17	13	27,7
<b>Sexo</b>		
Masculino	31	66,0
Femenino	16	34,0
<b>Color de la piel</b>		
Blanco	36	76,6
Negro	1	2,1
Mestizo	10	21,3
<b>Enfermedad de base</b>		
Leucemia linfoide aguda	15	31,9
Leucemia aguda no linfoide	14	29,8
Leucemia mieloide crónica	7	14,9
Aplasia medular	5	10,6
Anemia de Fanconi	2	4,3
Linfoma Hodgkin	2	4,3
Linfoma no Hodgkin	1	2,1
Hemoglobinopatía SS	1	2,1

Las principales complicaciones que afectaron a los pacientes trasplantados se agruparon en cuatro grupos (tabla 2). Las infecciones estuvieron presentes en el 87,2 % de los casos ( $n=41$ ); el síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOSH) afectó a 7 pacientes (14,9 %); la EICH se comportó de forma aguda en el 25,5 % de los casos, mientras que la forma crónica solo afectó a 5 pacientes (10,6 %); las hemorragias fueron más frecuentes en el sistema digestivo (17,0 %), el genitourinario (8,5 %) y la cavidad nasal (4,3 %).

**Tabla 2.** Principales complicaciones en los pacientes trasplantados (n=47)

<b>Variables</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Infecciones</b>		
Presente	41	87,2
Ausente	6	12,8
<b>Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático</b>		
Presente	7	14,9
Ausente	40	85,1
<b>Enfermedad injerta contra hospedero</b>		
Aguda	12	25,5
Crónica	5	10,6
<b>Hemorragias</b>		
Sistema digestivo	8	17,0
Sistema genitourinario	4	8,5
Cavidad nasal	2	4,3
Sistema nervioso central	1	2,1
Ocular (retina)	1	2,1
Sitio de inserción del catéter	1	2,1
Ausente	33	70,2

Al analizar los 41 pacientes receptores de TPH con presencia de infección (tabla 3) se encontró que el diagnóstico de infección fue superior en el trasplante alogénico que en el autólogo, 51,2 % y 46,4 %, respectivamente. Es de destacar que a un solo paciente se le realizó minitrasplante y presentó infección.

En general, la fuente de progenitores hematopoyéticos (PH) más utilizada fue la médula ósea (MO) (48,8 %), seguida de la sangre periférica (SP) (34,1 %); con comportamiento similar tanto para el TPH alogénico como autólogo.

La EICH estuvo presente en el TPH alogénico y la forma aguda (24,2 %) duplicó a la crónica. Con relación al número de episodios de infección, 21 pacientes presentaron un solo episodio (51,2 %), seguido en orden de frecuencia por los que tuvieron dos (31,7%) y menos frecuente la presentación de tres episodios y más con 7 pacientes (17,1 %); este comportamiento fue similar en el TPH alogénico y en el autólogo.

Se encontraron 67 episodios infecciosos, en 25 (37,3 %) no se pudo identificar el germen. Las bacterias grampositivas se aislaron con mayor frecuencia (29,9 %), tanto en hemocultivos como en cultivos del catéter; fundamentalmente *Staphylococcus coagulasa negativa* en 9 ocasiones y *Staphylococcus viridans* en 4 ocasiones. En orden de decreciente frecuencia le siguieron los gramnegativos (16,4 %), con predominio de *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* con 5 y 3 aislamientos, respectivamente; los virus, sobre todo el citomegalovirus (CMV); los hongos, con predominio de las *cándidas* y los protozoos (tabla 4).

**Tabla 3.** Distribución de pacientes trasplantados con presencia de infección, por tipo de trasplante según principales características

Variables	Tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos						Total (n=41)	
	Alogénico (n=21)		Autólogo (n=19)		Minitrasplante (n=1)		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
<b>Fuente de precursores hematopoyéticos</b>								
Medula ósea	10	47,6	10	52,6	0	-	20	48,8
Sangre periférica	7	33,3	6	31,6	1	100	14	34,1
Medula ósea movilizada	4	19,1	3	15,8	0	-	7	17,1
<b>Enfermedad injerto contra hospedero</b>								
Aguda	10	47,6	0	-	0	-	10	24,4
Crónica	5	23,8	0	-	0	-	5	12,2
<b>Número de episodios de infección</b>								
1 episodio	9	42,9	12	63,2	0	-	21	51,2
2 episodios	7	33,3	5	26,3	1	100	13	31,7
3 episodios y más	5	23,8	2	10,5	0	-	7	17,1

Las principales características de la mortalidad por infecciones en los niños sometidos a TPH se muestran en la tabla 5. La mortalidad general fue de 17 pacientes, en 6 de ellos la sepsis fue la causa directa del fallecimiento (35,3 %). La media de edad en los fallecidos fue de  $12 \pm 3$  años; los fallecidos del sexo masculino y con color de la piel blanca representaron el 83,3 %. La mitad de los fallecidos presentó EICH de forma aguda. La mortalidad precoz superó a la tardía (83,3 % de los casos); la leucemia linfóide aguda fue la enfermedad de base en el 66,6 % de los fallecidos, seguida de la leucemia mieloide crónica y la anemia de Fanconi, un caso cada una. La mortalidad por sepsis fue superior en los TPH alogénicos con 4 casos contra solo 2 fallecidos en el autólogo; la fuente de PH más utilizada en estos pacientes fue la MO (66,6 %). El germen que con mayor frecuencia se detectó como causa directa de muerte de los fallecidos por infecciones fue el CMV (50 %).

**Tabla 4.** Episodios de infección según tipo de germen aislado (n=67)

<b>Tipo de germen aislado</b>	<b>No. de episodios</b>	<b>%</b>
<b>Bacterias grampositivas</b>	<b>20</b>	<b>29,9</b>
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	9	13,4
<i>Staphylococcus viridans</i>	4	6,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	4,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	3,0
<b>Bacterias gramnegativas</b>	<b>11</b>	<b>16,4</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	7,5
<i>Escherichia coli</i>	3	4,5
<i>Hafnia alvei</i>	1	1,5
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,5
<i>Enterobacter</i>	1	1,5
<b>Virus</b>	<b>7</b>	<b>10,4</b>
<i>Citomegalovirus</i>	4	6,0
<i>Herpes simple</i>	2	3,0
<i>Virus BK</i>	1	1,5
<b>Hongos</b>	<b>3</b>	<b>4,5</b>
<i>Candida spp.</i>	2	3,0
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1	1,5
<b>Protozoos</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>
<i>Ameba</i>	1	1,5
<b>Sin germen aislado</b>	<b>25</b>	<b>37,3</b>



**Tabla 5.** Mortalidad por infecciones en niños receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos ( $n=6$ )

<b>Variables</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>		
Media ( $\pm$ desviación estándar)	12 ( $\pm$ 3)	-
<b>Sexo</b>		
Masculino	5	83,3
Femenino	1	16,7
<b>Color de piel</b>		
Blanca	5	83,3
Mestiza	1	16,7
<b>Mortalidad</b>		
Precoz	5	83,3
Tardía	1	16,7
<b>Enfermedad injerto contra hospedero</b>		
Aguda	3	50,0
Crónica	0	-
<b>Enfermedad de base</b>		
Leucemia linfoide aguda	4	66,6
Leucemia mieloide crónica	1	16,7
Anemia de Fanconi	1	16,7
<b>Tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos</b>		
Alogénico	4	66,6
Autólogo	2	33,3
<b>Fuente de precursores hematopoyéticos</b>		
Médula ósea	4	66,6
Sangre periférica	1	16,7
Medula ósea movilizada	1	16,7

## DISCUSIÓN

Estudios realizados durante la última década, encontraron que las indicaciones principales para la realización del trasplante son en primer lugar los trastornos linfoproliferativos seguidos de las leucemias.<sup>9,10</sup> En un estudio prospectivo para evaluar las complicaciones infecciosas durante el seguimiento ambulatorio se reportó que las leucemias agudas, linfoides y no linfoides, y la aplasia medular eran los diagnósticos más frecuentes por los que habían sido trasplantados los niños.<sup>43</sup>

Tanto estas investigaciones como otras, realizadas por autores de forma individual, o por organizaciones como la Red Mundial para la Sangre y Trasplante de Médula Ósea y el EBMT,<sup>43-47</sup> coinciden con los resultados del presente estudio; al plantear que las

principales indicaciones para la realización del TPH son las leucemias y los trastornos linfoproliferativos. Variables como la edad, sexo y raza varían entre las investigaciones debido a las características de las poblaciones en estudio.

Existen otras enfermedades no malignas adquiridas de la MO y enfermedades genéticas asociadas con una hematopoyesis anormal o alteración en la función medular, en las que este proceder es muy utilizado; en este estudio se comprobó la realización del TPH a pacientes con aplasias medulares congénitas y adquiridas. Por razones técnicas y económicas no se ha introducido el trasplante en enfermedades como inmunodeficiencias y afectaciones genéticas.

Considerable es el número de investigaciones, que plantean una utilización superior del TPH-autólogo respecto al alogénico.<sup>47,48</sup> El TPH autólogo tienen la ventaja de tener un riesgo menor de padecer alguna infección durante el tratamiento, ya que la recuperación de la función inmune es rápida. Además, la incidencia de pacientes que experimentan un fallo del injerto es menor.<sup>48</sup>

A pesar de que en la actualidad se emplea con mayor frecuencia el TPH autólogo, en el estudio se evidenció la utilización con igual frecuencia de ambos tipos de trasplantes. Varios son los factores que pueden haber incidido en estos resultados; entre ellos, lo limitado del proceder en enfermedades que tienen como indicación el trasplante autólogo y el predominio de las leucemias. A pesar de esto, los resultados no contradicen lo planteado en la literatura mundial, donde queda demostrado el uso superior del TPH autólogo sobre otros tipos de TPH.

Respecto a la fuente de PH, los resultados del presente estudio no coincidieron con la tendencia actual hacia una mayor utilización de SP en los TPH, evidenciada en diversas investigaciones.<sup>22, 23, 48</sup> Esto se debe a la poca disponibilidad de máquinas de aféresis durante largos periodos de tiempo y la necesidad de recurrir al uso de la MO.

A pesar de que ninguno de los pacientes en este estudio recibió PH procedentes de cordón umbilical, es notable el incremento de su uso en las últimas décadas.<sup>45,46</sup>

En relación a las principales complicaciones que se presentan en pacientes receptores de TPH, diversos estudios encuentran una alta morbilidad por infecciones, otros estudios obtienen igual resultados.<sup>26-31, 44</sup> En la presente investigación, las infecciones constituyeron la principal complicación, otras detectadas fueron la EICH, SOSH y las hemorragias.

Varios son los factores que llevan a complicaciones y que estuvieron presentes en el estudio, entre ellos destacaron la inmunodepresión por la propia enfermedad neoplásica de base, el acondicionamiento para recibir el trasplante, el tipo de trasplante, el tratamiento inmunosupresor intenso y las instrumentaciones hospitalarias, entre otras.<sup>30-33</sup>

La tendencia actual hacia el incremento del uso de este procedimiento es evidente y múltiples estudios destacan este hecho.<sup>6, 8-10</sup> Sin embargo, los resultados de la investigación mostraron irregularidades respecto al número de TPH realizados en el IHI en el periodo estudiado, debido a dificultades estructurales y materiales durante algunos años.

En un estudio retrospectivo realizado entre los años 2005 y 2010, se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tipo de TPH alogénico, la EICH aguda y el desarrollo de infecciones; y las bacterias gram positivas como los gérmenes que con mayor frecuencia se aíslan en estos casos.<sup>48</sup>

En otro estudio retrospectivo en 172 pacientes receptores de TPH alogénico; se encontró que la EICH estuvo presente en muchos de ellos, en especial la forma aguda y las bacterias grampositivas predominaron sobre el resto.<sup>47</sup>

En un seguimiento ambulatorio realizado a 48 niños trasplantados, entre los años 2003 y 2005, se identificó que el 75 % eran varones; una mediana de edad de 5 años, antecedentes de EICH aguda en al 50 % de los casos y crónica en el 18 %; 23 episodios de sepsis con fiebre sin foco; los virus y bacterias grampositivas fueron los gérmenes causales aislados con mayor frecuencia.<sup>43</sup>

En el estudio retrospectivo realizado en el HHA, entre los años 1985 y 2008, para determinar las complicaciones infecciosas en el período precoz postrasplante, hallaron como agentes causales de los procesos infecciosos mayoritariamente bacterias grampositivas, en especial el estafilococo coagulasa negativo; seguido por los hongos (sobre todo diferentes géneros de cándidas); entre los virus, el herpes simple (se detectó en lesiones de piel de 38 pacientes) y las bacterias gramnegativas (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*).<sup>44</sup>

Los resultados de esta investigación, son muy similares a los estudios citados,<sup>44-48</sup> a pesar de utilizar metodologías y procedimientos diferentes y de las variaciones propias de las características de los casos estudiados.

La mayor incidencia de gérmenes grampositivos, puede explicarse por la utilización de profilaxis con ciprofloxacino para la esterilización del tubo digestivo y la eliminación de gérmenes gramnegativos, así como el mayor uso de la radioterapia y la utilización de catéteres que son capaces de producir lesiones cutáneas y la entrada de gérmenes al torrente circulatorio.

El protocolo actual se rige por el mapa bacteriológico y combina meropenem con vancomicina de inicio, debido a la resistencia a otros antibióticos menos potentes.<sup>47</sup>

En ningún caso de infección bacteriana se observó panresistencia evidenciada por laboratorio, tema que se debate en la actualidad. Este nuevo tipo de resistencia se ha comprobado en diferentes tipos de bacterias como la *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de betalactamasas y carbapenemasas.<sup>48,49</sup>

La relación causal entre la presencia de infecciones y la mortalidad es elevada, diversas investigaciones apoyan esta teoría y demuestran que la sepsis es una de las principales causas de muerte en estos pacientes, también evidencian que la mortalidad por infección es superior en los TPH alogénico que en los autólogos.<sup>46-48</sup>

Los resultados del estudio fueron similares a los descritos en las investigaciones mencionadas, donde los fallecidos por sepsis en los receptores de TPH alogénicos duplicaron a los que recibieron trasplante autólogo.

En la casuística estudiada, el germen que con mayor frecuencia se detectó como causa directa de muerte por infecciones fue el CMV. Debido a la similitud de los síntomas de la enfermedad citomegálica con otras entidades, tres casos de TPH alogénico no fueron diagnosticados tempranamente. Dos de estos presentaron cuadro diarreico e íctero, que fue tratado como una EICH aguda. El otro presentó síntomas encefálicos y fue asociado a trastornos psiquiátricos. En estos casos el diagnóstico se realizó por el patólogo en los hallazgos histológicos de las necropsias, debido a la no disponibilidad en el país del estudio de este virus por PCR antes del año 2013.

En algunos centros se utiliza terapia profiláctica antiviral contra el CMV, particularmente en situaciones de riesgo como en receptores de sangre de cordón umbilical.<sup>49</sup> Los receptores de TPH alogénico se monitorean con PCR para CMV al menos semanalmente hasta el día +100 posterior al TPH y se tratan preventivamente si el estudio revela valores superiores a los establecidos como umbral en cada centro. Este enfoque preventivo evita la toxicidad de la profilaxis antiviral universal, reduce el riesgo de resistencia antiviral adquirida y limita el sobre tratamiento del CMV, mientras previene el desarrollo de daño tisular.

El ganciclovir endovenoso constituye la primera línea de tratamiento para la reactivación o el daño tisular por CMV; sin embargo el valganciclovir puede ser igualmente efectivo como terapia preventiva.<sup>49, 50</sup> El efecto adverso más común de estas drogas antivirales es la mielosupresión, que frecuentemente hace necesario el uso de factor estimulador de colonias granulocíticas. El foscarnet intravenoso es igual de efectivo que el ganciclovir en la prevención y tratamiento del CMV y no causa mielosupresión; sin embargo es nefrotóxico y requiere amplia hidratación, por tanto es usado como segunda línea en los pacientes que no pueden tolerar al ganciclovir por la mielosupresión.<sup>51</sup>

A pesar de que algunos autores recomiendan que la profilaxis antiviral para el CMV en los TPH alogénicos, la incidencia puede ser del 40-80 %. En los últimos años, debido a la disponibilidad de estos estudios y la posibilidad de la terapia temprana con ganciclovir, foscarnet o valganciclovir, la incidencia de enfermedad por CMV ha disminuido considerablemente, lo que coincide con la literatura actual.<sup>51</sup>

Como parte del protocolo actual, se administran altas dosis de aciclovir a los pacientes seropositivos y menos dosis a los seronegativos. El seguimiento con PCR se implementó desde hace 5 años en el servicio. Otros agentes anti-CMV como CMX-001, letermovir, maribavir, además del uso de linfocitos citotóxicos CMV-específicos están siendo investigados dentro de ensayos clínicos con éxito variable.<sup>52-56</sup>

La infección por CMV es una de las infecciones virales más frecuentes de los receptores de TPH, su espectro clínico es muy amplio y puede ser responsable de sepsis graves que pueden llevar a la muerte del paciente trasplantado.<sup>57-59</sup>

Las infecciones constituyen una causa importante de mortalidad en estos pacientes, sobre todo de mortalidad precoz, influenciada por el tipo y la fuente de trasplante que se emplea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas ED. History, current results, and research in marrow transplantation. *Perspect Biol Med.* 1995 Winter;38(2):230-7.
2. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Mar;18(3):348-71.
3. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Nov;21(11):1863-9.

4. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010; 303:1617-24.
5. Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1980-6.
6. Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, Hamerschlak N, Zhong X, Ahn K, et al. Transplantation for autoimmune diseases in north and south América: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. [citado 2018 Feb 17]; 18 (10): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.cibmtr.org/referencecenter/slidesreports/summaryslides/pages/index>
7. Socie G, Rizzo JD. Second solid tumors: screening and management guidelines in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012; 49:4-9.
8. Charts from world marrow donor association annual report, 2009. [Internet]. [citado 2018 Feb 17] Disponible en: [http://www.worldmarrow.org/fileadmin/WorkingGroups\\_Subcommittees/DRWG/Figures\\_WMDA\\_Website.pdf](http://www.worldmarrow.org/fileadmin/WorkingGroups_Subcommittees/DRWG/Figures_WMDA_Website.pdf)
9. Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: The Need for Pediatric-Specific Long-Term Follow-Up Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(3):334-47.
10. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:476-82.
11. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S, Lee SJ. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3002-9.
12. Dorticós-Balea E, Jaime-Fagundo JC, Pavón-Morán V, Reboredo-Domínguez M, Hernández-Ramírez P. Actualización en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos en los últimos 15 años. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2011 [citado 2017 Dic 18]; 27(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892011000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100010&lng=es)
13. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011;29:2230-9.
14. Bhatia S, Robison LL, Francisco L, Carter A, Liu Y, Grant M et al. Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2005;105:4215-22.
15. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, Wang Z, Sobocinski KA, Arora M et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J ClinOncol*. 2010;28:1888-95.

16. Martin PJ, Counts Jr GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28:1011-6.
17. Armenian SH, Sun CL, Kawashima T. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood.* 2011;118(5):1413-20.
18. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016 Aug;22(8):505-14.
19. Robak K, Zambonelli J, Bilinski J, Basak GW. Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: beyond graft-versus-host disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;29(5):495-502.
20. Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012; 30:3746-51.
21. Khera N, Storer B, Flowers ME. Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30:71-7.
22. Young JH, Logan BR, Wu J, Wingard JR, Weisdorf DJ, Mudrick C, et al. Infections after Transplantation of Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells from Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Feb;22(2):359-70.
23. Seo S, Renaud C, Kuypers JM, Chiu CY, Huang ML, Samayoa E, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. *Blood.* 2015 Jun 11;125(24):3789-97.
24. Ochs L, Shu XO, Miller J. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood.* 1995; 86:3979-86.
25. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Feb;21(2):266-74.
26. Sheridan JF, Tutschka PJ, Sedmak DD, Copelan EA. Immunoglobulin G subclass deficiency and pneumococcal infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75:1583-6.
27. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J. Chronic graft versus host disease is associated with long term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood.* 2000; 95:3683-6.
28. NMDP, ASBMT. Recommended Timing for Transplant Consultation, 2011. Sitio en Internet [citado 2016 Feb 19]. Disponible en: <http://www.marrow.org/HCT-guide>

29. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. 2<sup>nd</sup>ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011. p. 3-24.
30. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Mar;18(3):348-71.
31. S BN. How can we improve life expectancy and quality of life in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation? *Semin Hematol.* 2012; 49:1-3.
32. Mo XD, Xu LP, Liu DH. Nonmalignant late effects in survivors of partially matched donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19:777-83.
33. Bresters D, Van Gils IC, Kollen WJ. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-centre study. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45:79-85.
34. Hannon M, Beguin Y, Ehx G, Servais S, Seidel L, Graux C, et al. Immune Recovery after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Following Flu-TBI versus TLI-ATG Conditioning. *Clin Cancer Res.* 2015 Jul;21(14):3131-9.
35. Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 17(2):67-175.
36. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 16(12):1611-28.
37. Lucarelli B, Merli P, Bertaina V, Locatelli F. Strategies to accelerate immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):343-58.
38. Alonso CD, Treadway SB, Hanna DB, Huff CA, Neofytos D, Carroll KC, et al. Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile* infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr; 54(8):1053-63.
39. Lang P, Feuchtinger T, Teltschik HM, Schwinger W, Schlegel P, Pfeiffer M, et al. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Jun; 50 Suppl 2:S6-10.
40. Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Apr;20(4):440-9.
41. Busca A, Cavecchia I, Locatelli F. Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2012 Feb;14(1):40-8.
42. Chen YH, Xu LP, Liu DH, Chen H, Zhang XH, Han W, et al. Comparative outcomes between cord blood transplantation and bone marrow or peripheral blood stem cell



transplantation from unrelated donors in patients with hematologic malignancies: a single-institute analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Jul; 126 (13):2499-503.

43. Staciuk R, Figueroa C, Casimi L, Hernández C, Viale D, Paganini H. Complicaciones infecciosas en niños receptores de trasplante hematopoyético alogénico en seguimiento ambulatorio. *Revista Medicina Infantil* [sitio en internet]. Vol. XV N° 1 Marzo 2008 [citado 2016 Mar 10]; Disponible en: <http://www.medicinainfantil.org.ar/index.php/2008-volumen-xv/numero-1/89-complicaciones-infecciosas-en-ninos-receptores-de-trasplante-hematopoyetico-alogenico-en-seguimiento-ambulatorio>

44. Moya I, Muñío JE, Carnot J, Rodríguez Y, Chávez R, Rodríguez CR. Complicaciones infecciosas en el período inmediato precoz postrasplante de progenitores hematopoyéticos. *Rev Cubana Med* 2012; 51(4) : 291-301.

45. Lana S, Ortellado D, Villalba M, Lanari A. Trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina*. 2006; (158):18-21.

46. Gutman J A, Turtle J, Manley T J, Heimfield S, Bernstein I D, Riddell S R, et al. Single-unit dominance after double-unit umbilical cord blood transplantation coincides with a specific CD8+ T-cell response against the nonengrafted unit. *Blood*. 2010; 115 (4):757-65.

47. Clemmons AB, Albrecht B, Gandhi A, Jacobson S, Pantin J. Impact of Fluoroquinolone Prophylaxis on Infectious Related Outcomes after Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jan;22(3):474-5.

48. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr;40(4):277-83.

49. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan; 20 Suppl 1:1-55.

50. Boeckh M, Murphy WJ, Peggs KS. Reprint of: Recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Feb;21(2 Suppl):S19-24.

51. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):1-10.

52. Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Feb;11(2):205-19.

53. Wilhelm K, Chemaly R, Saliba R, Gulbis A, Saunders I, Cool R.J, et al. The impact of The impact of pre-transplant valganciclovir on early cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Pharm Pract*. 2014 Aug;20(4):257-62.



54. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014 May 8;370(19):1781-9.
55. Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, Papanicolaou GA, Vij R, Vance E, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood.* 2008 Jun 1;111(11):5403-10.
56. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr;11(4):284-92.
57. Blyth E, Clancy L, Simms R, Ma CK, Burgess J, Deo S. Donor-derived CMV-specific T cells reduce the requirement for CMV-directed pharmacotherapy after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2013 May 2;121(18):3745-58.
58. Zawilinska B, Szostek S1, Kopec J1, Piatkowska-Jakubas B2, Kosz-Vnenchak M. Multiplex real-time PCR to identify a possible reinfection with different strains of human cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Acta Biochim Pol.* 2016;63(1):161-6.
59. Khansarinejad B, Soleimanjahi H, MirabSamiee S, Hamidieh AA, Paryan M, Sanahmadi Y. Monitoring human cytomegalovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: using an affordable in-house qPCR assay for management of HCMV infection under limited resources. *Transpl Int.* 2015 May;28(5):594-603.

Recibido: agosto 11, 2018.

Aceptado: septiembre 24, 2018.

*Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo* . Instituto de Hematología e Inmunología. Calle 19 # 960 e/ 8 y 10. Plaza de la Revolución. La Habana, 2CP 10400, CUBA. Tel (537) 832 0485/ 846 1112.

Correo electrónico : [rhematologia@infomed.sld.cu](mailto:rhematologia@infomed.sld.cu)