

Complicaciones infecciosas en el período inmediato precoz postrasplante de progenitores hematopoyéticos

Infectious complications in the immediate early post-transplantation of hematopoietic stem cells

Dr. Isbel Moya Pérez, Dr. Jorge Ernesto Muñío Perurena, Dr. José Carnot Uría, Dra. Yusaima Rodríguez Fraga, Dr. Reysel Chávez Medina, Dra. Carmen Rosa Rodríguez Rodríguez

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermandos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo-descriptivo en el Servicio de Hematología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermandos Ameijeiras" desde enero de 1985 hasta diciembre de 2008, para determinar las complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el período precoz postrasplante (0-30 d). De los 179 trasplantes realizados, 127 fueron autólogos, 45 alogénicos y 7 "mini-trasplantes". Las principales indicaciones fueron linfomas no Hodgkin, en 54 pacientes (30,2 %), leucemias agudas no linfoblásticas, en 53 (29,6 %) y linfomas de Hodgkin, en 26 (14, 5 %). El esquema de acondicionamiento usado mayoritariamente fue ciclofosfamida, con etopósido o sin él, + irradiación corporal total. Se detectaron complicaciones infecciosas en 176 de los trasplantes realizados (98,3 %), su aparición fue entre los días 4 y 7 después del trasplante y se relacionó con un conteo promedio de leucocitos menor de $500 \times 10^9 /L$ y un conteo absoluto de neutrófilos menor de $100 \times \text{mm}^3$. La forma clínica de presentación más frecuente fue la bacteriemia seguida de infecciones de piel y mucosas. Los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron el estafilococo coagulasa negativo, el género *Candida* y la *Pseudomonas aeruginosa*. La antibioticoterapia empírica utilizada fue cefalosporina de tercera generación + aminoglucósido + vancomicina. La mortalidad general fue 8,9 % (16/179), la sepsis fue la causa directa del fallecimiento en 7 casos (43,7 %) con mayor incidencia en los trasplantes alogénicos, y las bacterias gramnegativas, las mayormente implicadas.

Palabras clave: trasplante de progenitores hematopoyéticos, complicaciones infecciosas, linfomas, leucemias.

ABSTRACT

A retrospective and descriptive study was carried out in the hematological service of "Hermanos Ameijeiras" clinical and surgical hospital from January 1985 to December 2008, in order to determine the infectious complications found in patients with hematopoietic stem cell transplants in the early post-transplantation period (0 to 30 days). Out of 179 transplants, 127 were autologous, 45 allogenic and 7 "mini-transplants". The main indications for transplantation were non-Hodgkin's lymphomas in 54 patients (30.2 %), acute non-lymphoblastic leukemia in 53 (29.6 %) and Hodgkin's lymphomas in 26 patients (14.5 %). The mostly used conditioning schedule was cyclophosphamide with/without etoposide plus total body irradiation. One hundred seventy six transplants (98.3%) presented with infectious diseases; they occurred on the 4th through the 7th days after the transplantation and were related to average leukocyte count below $500 \times 10^9/L$ and absolute neutrophil count lower than $100 \times \text{mm}^3$. The most frequent clinical presentation was bacteremia followed by skin and mucosal infections. The most commonly isolated germs were negative coagulase staphylococci, *Candida* genus and *Pseudomonas aeruginosa*. The empirical antibiotic therapy was third generation cephalosporine plus aminoglycoside plus vancomycin. The general mortality rate was 8.9 % (16 out of 179) and sepsis directly caused the death of 7 cases (43.7 %), being the higher incidence in allogenic transplants, and the Gram negative bacteria were mostly involved.

Key words: hematopoietic stem cell transplant, infectious complications, lymphomas, leukemias..

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un proceder terapéutico con fines curativos para un número cada vez mayor de enfermedades hematológicas y no hematológicas, malignas y no malignas. *Donald Thomas* desarrolló este proceder durante la década de los 60 y por ello le fue concedido el Premio Nobel de Medicina en el año 1990.^{1,2} El objetivo del TPH es generar la hematopoyesis, previa eliminación de la del receptor con la imposición de fármacos citotóxicos, con radiaciones ionizantes o sin ellas, a partir de progenitores procedentes de un donante compatible por el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) en el TPH alogénico y en la actualidad, en más de la mitad de los casos, es el paciente su propio donante (TPH autólogo).^{3,4}

Inicialmente, fue la médula ósea la fuente de procedencia de los progenitores hematopoyéticos para este tipo de trasplante, luego se incorporó la sangre periférica y la de cordón umbilical para su obtención, de ahí que el término "trasplante de progenitores hematopoyéticos" (TPH) ha sustituido al de "trasplante de médula ósea" (TMO).⁵

Cada año se efectúan unos 30 000 TPH en el mundo, principalmente por linfomas, leucemias, aplasia medular y tumores sólidos; 70 % de ellos son autólogos y 30 %, alogénicos; la sangre periférica es la fuente de progenitores hematopoyéticos en 90 % de los autólogos y en 30 % de los alogénicos.^{6,7}

El TPH es un proceder no exento de complicaciones precoces o tardías, unas por el proceder en sí, otras por la comorbilidad existente, otras relacionadas con afectaciones en diferentes órganos y sistemas del organismo y otras por la propia enfermedad de base, pero por su importancia señalamos las complicaciones infecciosas, la enfermedad de injerto contra hospederio (EICH) aguda y crónica y la enfermedad venoclusiva hepática (EVOH), entre otras.

La morbilidad y la mortalidad del TPH han disminuido en los últimos años gracias a los progresos en el conocimiento del sistema de histocompatibilidad para la selección más adecuada de la pareja donante-receptor, al empleo de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, a la disposición y mejor empleo de un mayor número de medicamentos inmunosupresores, al uso más adecuado del soporte hemoterápico, a la incorporación de los factores de crecimiento hematopoyéticos (FCH) y al desarrollo de métodos y antibióticos más efectivos para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones infecciosas,⁸ pero a pesar de lo anterior, son las complicaciones infecciosas las más temidas, fundamentalmente en el período precoz postrasplante (primeros 30 d) por su alta morbilidad e importante mortalidad.

Diversos son los factores favorecedores del desarrollo de complicaciones infecciosas en estos pacientes como son el grado de lesión de las barreras anatómicas naturales (mucositis, uso de catéteres venosos centrales), los trastornos inmunológicos originados por la disparidad genética entre donante y receptor, a lo cual se le suma la inmunosupresión terapéutica obligada en los TPH alogénicos y la exacerbación de infecciones latentes, por solo señalar algunos de ellos, pero el más importante es la neutropenia de la aplasia medular secundaria al régimen condicionante pre TPH que se extiende desde la infusión de los progenitores hematopoyéticos hasta su implantación y recuperación de la hematopoyesis normal, período que ocupa generalmente los primeros 30 d pos TPH (período precoz pos TPH)⁸⁻¹³ y que mientras mayor sea su severidad y duración, mayor será el riesgo de sepsis, es por ello que dada la posible evolución tórpida de las infecciones y su importante causalidad directa de mortalidad, ante la aparición de criterios de sepsis en estos pacientes se comienza tratamiento antibiótico empírico de forma precoz y enérgica con una combinación que intenta cubrir el espectro y sensibilidad de los gérmenes aislados con mayor frecuencia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo-descriptivo que incluyó 179 TPH realizados a 178 pacientes con diferentes enfermedades.

El estado de la enfermedad al momento de realizar el TPH se valoró aplicando los criterios siguientes:

- Remisión completa (RC): ausencia de evidencias de la enfermedad clínica, histológica, radiológica o de otro tipo evaluadas, como mínimo, a los 30 d después de terminar el tratamiento primario. En el caso de las leucemias agudas, cuando no existen síntomas o signos de la enfermedad y con menos de 5 % de blastos en médula ósea o sangre periférica.^{14,15}

- Remisión parcial (RP): disminución de 50 % o más del diámetro de las lesiones mensurables. En las leucemias agudas, no alcanzar los criterios de remisión completa posterior al tratamiento.^{14,15}

- Enfermedad refractaria (ER): Progresión de la enfermedad durante el tratamiento primario o persistencia de esta, corroborada por biopsia, después de finalizado el tratamiento programado.^{14,15}

El TPH según la relación donante-receptor se clasifica en:

- Alogénico, el efectuado entre individuos de una misma especie, que sean compatibles por el sistema HLA.
- Singénico o isogénico, cuando donante y receptor son gemelos homocigotos y, por tanto, no existen entre ellos diferencias genéticas ni inmunológicas.
- Autólogo, cuando se obtienen progenitores hematopoyéticos del propio paciente, se conservan y finalmente se transfunden justo después de administrarle dosis intensivas de quimioterapia con radioterapia o sin ella.

El *conteo global de leucocitos* se realizó de forma manual, a partir de los frotis de sangre periférica teñidos con May-Grunwald-Giemsa o por un contador hematológico expresado en células x 10^9 x L.^{16,17}

El *conteo absoluto de neutrófilos (CAN)* se expresó en células x mm^3 . Se obtuvo al aplicar la siguiente fórmula, a partir de resultados del leucograma:

CAN= Conteo global de leucocitos x (% de segmentados + bandas).

Nivel de neutropenia según CAN

- Leve: cuando el CAN se encuentra entre 1 000 y 1 500 x mm^3 .
- Moderado: con CAN entre 500 y 1 000 x mm^3 .
- Severo: CAN < de 500 x mm^3 .
- Muy severo si el CAN < de 100 x mm^3 .¹⁸

A todos los pacientes sometidos a este proceder se les aplicó íntegramente lo establecido en el Protocolo de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos establecido en el servicio¹⁹ que establece, en el acápite de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones infecciosas, varias medidas dentro de las que señalamos:

- Aislamiento invertido.
- Tratamiento preventivo con antiparasitarios tipo tiabendazol ante una posible infestación subclínica por helmintos, fundamentalmente por el *Strongiloides stercoralis*.
- Descontaminación selectiva del tubo digestivo con quinolona + antimicótico tipo azoles + trimetoprim-sulfametoxazol + antivirales (si existió criterio para ello).

Criterio de sepsis

- Basándonos en que las complicaciones infecciosas en presencia de neutropenia severa se presentaron en los primeros 50 TPH realizados siempre que se presentó temperatura igual o superior a 37,1 °C no relacionada con el uso de hemoderivados o medicación alguna, es que tomamos la detección de esta temperatura como criterio de infección.

- La forma clínica de presentación de la infección se determinó por los elementos clínicos observados en el momento de determinar la presencia de los criterios de sepsis establecidos en el servicio.

- Germen causal: el aislado en los cultivos, en cada caso se reflejó el sitio cultivado, el microorganismo aislado con su sensibilidad y resistencia antibiótica.

- El esquema de antibioticoterapia inicial empírica utilizado ante la aparición de criterio de sepsis fue cefalosporina de tercera generación + aminoglucósido + vancomicina y la incorporación de los antifúngicos fue precoz.

Según la evolución clínica del paciente y los resultados de los cultivos se realizó cualquier adición o cambio en este esquema.

En los casos en los que se evaluaron, de forma simultánea, 2 o más variables se utilizó el *test t* - Student para determinar significación estadística.

Todos los estudios e investigaciones pertinentes se realizaron cumpliendo con las normas de ética médica establecidas internacionalmente.

RESULTADOS

De los 178 pacientes estudiados a los que se realizaron 179 TPH (a un paciente portador de una leucemia mieloide crónica [LMC] le fue realizado TPH alogénico en 2 ocasiones), 97 pertenecieron al sexo masculino (54,49 %) y 81, al femenino (45,50 %).

El promedio de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue 35 años, con un rango etario entre 16 y 58 años. De los 179 TPH, 127 fueron autólogos (70,94 %), 45 alogénicos (25,13 %) y 7 "mini-trasplantes" (3,91 %).

Las enfermedades que más frecuentemente recibieron TPH fueron los linfomas no Hodgkin (LNH) con 54 casos (30,16 %), seguidos de las leucemias agudas no linfoblásticas (LANL) con 53 (29,60 %), el linfoma de Hodgkin, con 26 (14,52 %) y la LMC, con 22 (12,29 %).

El régimen de acondicionamiento más utilizado fue la combinación de quimioterapia (ciclofosfamida, con etopósido o sin él) + irradiación corporal total (ICT) que se empleó en 75 % de los TPH y en el 25 % restante se impusieron otros esquemas sobre la base de quimioterapia solamente.

La morbilidad por complicaciones infecciosas en el período inmediato postrasplante fue elevada pues se detectó en 176 de los 179 TPH estudiados para 98,32 % de incidencia. El día promedio de aparición del primer signo séptico fue entre los días + 4 y + 7 pos TPH en 127 de los 176 pacientes en los que se detectó esta

complicación, lo cual representó el 72,15 %. Al relacionar el día de la detección de la complicación séptica con el conteo de leucocitos y con CAN, observamos en ese día la presencia de un conteo de leucocitos promedio de $0,42 \times 10^9/L$ (rango de 0,1 a $5 \times 10^9/L$) y de neutropenia muy severa en la casi totalidad de los pacientes, con $CAN < 100 \times mm^3$.

Las bacteriemias constituyeron la forma clínica de presentación más frecuente con 196 eventos, a continuación se ubicaron las infecciones al nivel de piel y mucosas con 63 y luego la sepsis urinaria con 13.

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia en nuestro estudio como agentes causales de estos procesos infecciosos pertenecían a bacterias grampositivas y el estafilococo coagulasa (-), el mayoritariamente aislado en hemocultivos y en cultivos del catéter, con 66 crecimientos. En orden decreciente de frecuencia le siguieron los hongos, donde los diferentes géneros de candidas fueron aislados en hemocultivos y en lesiones de piel y mucosas con 40 casos, incluyendo 2 producidos por *Candida crusei* y 1 por *Candida sake*, el resto pertenecieron al grupo de *Candida albicans*, a continuación estuvo, como germen causal, el herpes simple que se detectó en lesiones de piel de 38 pacientes, posteriormente, las bacterias gramnegativas, pues la *Pseudomonas aeruginosa* y el acinetobacter fueron aislados en 21 casos, respectivamente.

La mortalidad general fue de 8,93 % con 16 fallecidos en los primeros 30 d pos TPH y en 7 de ellos la sepsis fue la causa directa del fallecimiento para 43,75 %. Estos casos presentaron con frecuencia un cuadro clínico que evolucionó rápidamente de la bacteriemia al *shock* séptico con fallo multiorgánico. La mortalidad por sepsis fue mayor en los TPH alogénicos con 5 casos contra solo 2 fallecidos en el autólogo.

En 5 de los 7 fallecidos se logró aislar el germen causal y las bacterias gramnegativas fueron las predominantes pues se aislaron en 3 de ellos, la *Pseudomonas aeruginosa*, el *Acinetobacter baumannii* y el citrobacter fueron los gérmenes involucrados. Hubo un paciente al que se le aisló un *Aspergillus fumigatus*.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes del presente estudio fueron sometidos a trasplantes autólogos, lo cual se corresponde con lo señalado en la literatura al respecto^{6,20} pues mundialmente se realiza una mayor cantidad de TPH autólogos sobre otros tipos de TPH.^{21,22} También coincidimos con lo expuesto en la literatura mundial en cuanto a las enfermedades que con mayor frecuencia recibieron TPH: los LNH, las LANL y el linfoma de Hodgkin.^{7,21}

Para la ejecución del TPH es indispensable la imposición previa de un régimen de acondicionamiento para crear el espacio medular para recibir y garantizar la implantación del injerto con su posterior repoblación y funcionamiento y, dentro de las características que deben cumplir éstos regímenes, está la de producir un mínimo de morbilidad y mortalidad relacionadas con él.

En general, se citan 2 grandes grupos de esquemas de tratamiento de acondicionamiento: los que emplean quimioterapia solamente y los basados en la combinación de quimioterapia (QT) + irradiación corporal total (ICT), este es el más empleado en nuestro servicio.^{22,23}

La alta morbilidad por sepsis en los pacientes de nuestra casuística se corresponde con resultados de otros estudios,²⁴⁻²⁹ es por ello que, sin lugar a dudas, son las infecciones el tipo de complicación más frecuente, temida y esperada en esta etapa, con reportes que fluctúan entre 65 % y 95 %, ³⁰⁻³³ lo cual está relacionado con la presencia en este período de un número importante de factores predisponentes para su aparición y desarrollo los cuales señalamos con anterioridad y que estuvieron presentes en nuestra casuística acompañando a la neutropenia severa, que es el factor condicionante más importante en este período, dentro de estos factores señalamos la ruptura de las barreras anatómicas naturales como la piel por la imposición de catéteres venosos profundos, la ruptura de las barreras anatómicas de la mucosa gastrointestinal por vómitos y diarreas que se presentan como reacción secundaria al régimen de acondicionamiento, el estado de la inmunidad general del paciente influenciada por la enfermedad de base y su tratamiento previo que puede condicionar hipogammaglobulinemia, alteraciones en la inmunidad celular por reducción significativa del conteo de linfocitos CD4+ entre otros, disminución de la función fagocítica de los polimorfonucleares y macrófagos, a lo que se le añade los regímenes de inmunosupresión terapéutica en los TPH alogénicos y las producidas por la EICH y su tratamiento, en caso de presentarse en el TPH alogénico.^{34,35}

Entre los días 4 y 7 pos TPH, la mayoría de los pacientes tuvieron temperatura igual o superior a 37,1 °C, considerado en nuestro estudio como criterio de sepsis y en todos los casos se correlacionó con neutropenia muy severa, según los valores del CAN.

Estos hallazgos corroboran lo planteado en la literatura médica de que mientras más bajo y duradero es el CAN, el riesgo de aparición y desarrollo de complicaciones infecciosas es mayor,^{8,36} señalan, de forma general, que aproximadamente 80 % de los pacientes que presentan un CAN < 500 x mm³ durante más de 10 d desarrollarán fiebre y si este recuento es inferior a 100 x mm³, esta posibilidad es de 100 % y se convierte en peligro potencial de una evolución fatal pues incrementa la probabilidad de evolucionar desfavorablemente en casi 9 veces.^{37,38}

La frecuencia en las formas clínicas de presentación del proceso infeccioso inicial genera resultados dispares en las diferentes series reportadas,^{39,40} pueden presentarse como bacteriemias, neumonías, orofaringitis, infecciones perianales y perirectales, con gran tendencia a la diseminación y posterior complicación. En este estudio, la bacteriemia fue la forma clínica de presentación del proceso infeccioso más frecuente pues sola o en combinación con otros sitios de localización de la sepsis, demostró evidente superioridad.

La inmensa mayoría de los estudios señalan que entre 50 % y 75 % de los pacientes neutropénicos experimentan fiebre en relación con bacteriemias y que el 50 % pueden ser documentadas microbiológicamente, entre 25 % y 30 % son documentadas clínicamente, una proporción tan alta como 45 % a 50 % quedan catalogadas como fiebre de origen desconocido,^{40,41} resultados similares a los de nuestro estudio.

El diagnóstico microbiológico es una herramienta vital en esta situación pues la terapia empírica inicial se debe modificar en dependencia de la evolución clínica del paciente y del resultado de los cultivos. En nuestra serie, como en la mayoría de los estudios recientes sobre esta temática²⁸ fueron las bacterias y, dentro de ellas el estafilococo coagulasa (-) el germen aislado mayoritariamente en estos pacientes.

La alta incidencia de hongos en los cultivos de nuestros pacientes no difiere de la publicada por otros autores que reportan su detección hasta en 40 % de pacientes

trasplantados y señalan la utilización previa de antibióticos de amplio espectro, el uso de catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y la inmunosupresión celular, entre otros, como los factores de riesgo más importantes para contraer una infección fúngica, aspectos presentes en la casi totalidad de nuestra casuística.^{42,43}

Hasta la década de los 80, la mayoría de los estudios realizados en pacientes neutropénicos informaban del protagonismo de las bacterias gramnegativas en los procesos infecciosos en ellos detectados, pero en la actualidad, la frecuencia de infecciones por los grampositivos supera claramente las anteriores, esto puede explicarse por la utilización profiláctica de quinolonas, la pronta utilización de antibióticos eficaces frente a gérmenes gramnegativos y el uso establecido y permanente de catéter venoso profundo que trae aparejadas las infecciones por el estafilococo coagulasa (-),⁴⁴ pero no obstante lo anterior y pese a la disminución en incidencia de sepsis por gérmenes gramnegativos, estos continúan asociados a una mortalidad elevada.⁴⁵

Estas bacterias son los gérmenes que con mayor frecuencia se implican en la etiología de las sepsis de evolución tórpida en este período, pueden causar bacteriemias, neumonías, orofaringitis, infecciones perianales y perirectales, con gran tendencia a la diseminación y posterior complicación.⁴⁴

En los últimos años se ha asistido a un aumento de las infecciones por cocos grampositivos debido, entre otros aspectos, al uso generalizado de accesos venosos centrales pero, pese a la menor presencia de bacterias gramnegativas como agentes causales en estos procesos, los cuadros clínicos más agresivos y letales siguen vinculados a la presencia de estos últimos,⁴⁴⁻⁴⁷ lo cual es reflejado en la actualidad en la mayoría de los reportes de mortalidad por sepsis en pacientes trasplantados los que ubican como responsables a enterobacterias (*E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*) y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras bacterias gramnegativas.^{47,48}

La incidencia de anaerobios como gérmenes causales de las bacteriemias en nuestro estudio fue baja, lo cual se corresponde con lo reportado en estos pacientes que se señala en un rango inferior al 1 %.⁴⁴

El herpes simple asociado a piel y mucosas fue el tercer grupo en orden de frecuencia en nuestra casuística. Las infecciones virales predominantes son producidas por herpes simple, herpes zoster y citomegalovirus, el primer grupo es el de mayor incidencia en la mayoría de los reportes durante las primeras semanas posteriores al trasplante, fundamentalmente como estomatitis herpética tras mucositis en pacientes que reciben quimioterapia y con presencia de úlceras dolorosas en mucosa oral, incluidas encías.⁴⁹

La elevada relación causal sepsis-mortalidad también se señala en otros estudios sobre esta temática, los cuales concluyen que las infecciones son la principal causa de mortalidad en el período de neutropenia pos TPH.^{46,47}

Entre los fallecidos por sepsis de nuestro estudio, hubo un paciente al que se le aisló un aspergillus y posteriormente desarrolló una fungemia fatal. Encontramos reportes que identifican a dicho germen como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en este período pos TPH, y pueden afectar incluso al 14,5 % de trasplantes, los principales factores de riesgo son: la terapia con esteroides, la antibioticoterapia de amplio espectro mantenida, la EICH y la neutropenia prolongada.^{50,51}

La mortalidad por sepsis fue mayor en los TPH alogénicos, esto es explicable a partir de la inmunosupresión terapéutica imprescindible en este tipo de TPH que se comporta como un factor condicionante más para el desarrollo y evolución tórpida de los cuadros sépticos en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nese M, Perdomo S, Perdomo A, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, et al. Trasplante de médula ósea autólogo con progenitores medulares y de sangre periférica. *Rev Méd Uruguay*. 1996;12:106-11.
2. Forman S, Blume K, Thomas D. *Bone Marrow Transplantation*. Boston: Blackwell Scientific; 1996. p. 1226.
3. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infections complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2008;27:525-9.
4. Limón JA, González ME, Lobato RD, Valderrama LG. Jornada de trasplante hematopoyético en el IMSS de Puebla. Resultados. *Rev Hematol*. 2004;5(supl 1):11.
5. Ruiz GJ, Gómez D, Gómez E. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En: Góngora Biachi R, editor. *Hematología: Actualización 2007*. Mérida: Ediciones de la Agrupación mexicana para el estudio de la Hematología; p. 345-8.
6. Martin-Algarra S, Bierman PI, Anderson J, Vose J, Ketsinger A, Armitage J. Cyclophosphamida, BCNU, VP16 followed by autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation in Hodgkin's disease: retrospective analysis of 10 years experience at the University of Nebraska Medical Center. *Blood*. 2005;84(supl 1):2131.
7. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Peral JT, editores. *Williams Hematology*. 7a ed. New York: McGraw Hill; 2006.
8. Center for disease control and prevention, Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;6:659-713.
9. De Bellis R, Nese M, Miller A, Di Landro J, Caneiro A, Stoll D, et al. Introducción, adaptación y perspectivas del Trasplante de Médula Ósea en el Uruguay. Montevideo: Gran Premio Nacional de Medicina; 2006.
10. Sanz MA, De la Rubia J, Sanz GF, Martin G. Busulfan plus cyclophosphamide followed by autologous blood stem cell transplantation for patient with acute myeloblastic leukemia in first complete remission. *J Clin Oncol*. 2007;11:1661-7.
11. Beatty PG. Bone marrow transplantation for the treatment of hematologic diseases: Status in 1994. *Exp Hematol*. 1995;23:277-80.

12. Arceci RJ, Aplenc J. Transplantation in acute myelogenous leukemia in children. En: Greer JP, Lukens JN, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2003.
13. Hunter AE, Haynes AP, Russell NH. Bone marrow transplantation: current situation, complications and prevention. J Antimicrobial Chemother. 2006;36: 119-33.
14. Arceci RJ, Aplenn J. Acute myelogenous Leukemia in Children. En: Greer JP, Lukens JN, editors. Wintrobes Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2008.
15. Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008;19:143-7.
16. Evatt BL, Gibbs WN, Lewis SM, McArthur JR. Recuento global de leucocitos, método visual. En: Fundamentos de diagnóstico hematológico. 2a ed. México DF: Scientyc Ediciones; 2007.p. 113-8.
17. Mateos MC, Arguiñano JM, Ardaiz MA. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados. An Sist Sanit Navar. 2005;28(1):59-81.
18. Hughes TW, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34: 730-51.
19. Protocolo para la realización del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Normas de tratamiento. Sección Tratamientos Acondicionantes. Servicio de Hematología. La Habana: Hospital "Hermanos Ameijeiras"; 2009.
20. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: A report from the International Bone Marrow transplantation Registry. Bone Marrow Transplant. 2006;17(suppl):S5.
21. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. Blood. 2002;100: 2374-86.
22. Long GD, Amylon MD, Stockerl-Goldstein KE. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk or advanced-stage hematological malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 1997;3: 324.
23. Weaver CH, Petersen FB, Appelbaum FR. High-dose fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by autologous stem-cell support in patients with malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2005;12: 2559.
24. Einsele H, Bertz H, Beyer J. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies. Ann Hematol. 2003;82,175-85.
25. Ninin E, Milpied N, Moreau P. Longitudinal study of bacterial, viral and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1-47.

26. Salutari P, Sica S, Bernardini A. Incidence of sepsis after peripheral blood progenitor cells transplant: analysis of 66 consecutive onco-hematological patients. *Leuk Lymphoma*. 1998; 30:193-7.
27. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:139-44.
28. Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainsworth J. Treatment related mortality in 1000 consecutive patients receiving highdose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant*. 1997:671-8.
29. Martino R, Subaru M, Rovira M. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Haematol*. 2002; 116:475-82.
30. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19:801-8.

Recibido: 19 de Julio de 2012.
Aprobado: 2 de agosto de 2012.

Dr. *Isbel Moya Pérez*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. CP 10 300.