



Infecciones en el trasplanto de medula ósea: puesta al día

Dr. José Marcó del Pont
Infectología Pediátrica
Hospital Italiano de Buenos Aires
jose.marco@hiba.org.ar



Tipos de trasplante

- **Autólogo** reciben sus propias células progenitoras hematopoyéticas recolectadas previo a quimioterapia o radioterapia
- **Singénico** reciben células progenitoras hematopoyéticas de su gemelo idéntico. Es poco frecuente este caso y tiene la particularidad de no generar enfermedad G vs H dadas las características del donante y receptor idénticos.
- **Alogénico** reciben células progenitoras hematopoyéticas de otra persona que puede ser familiar, haploidéntico (el donante es compatible con el receptor sólo en un haplotipo HLA) o no familiar. Histoidéntico: el donante, emparentado o no emparentado, comparte con el paciente receptor las mismas características de histocompatibilidad y la totalidad de los antígenos HLA.

Fuentes de tejido hematopoyético

- **Médula ósea** la búsqueda de un donante puede demorar meses, requiere compatibilidad HLA estricta y la cantidad de células que se obtiene es satisfactoria
- **Sangre periférica** la búsqueda de un donante puede demorar meses, requiere compatibilidad HLA estricta y la cantidad de células que se obtiene es satisfactoria
- **Cordón umbilical** la búsqueda de un donante demora semanas, la compatibilidad HLA es más permisiva por la inmadurez de las células, pero la cantidad de células que se obtiene es limitada

Indicaciones de TCPH

- Leucemia Linfoblástica Aguda
- Leucemia Mieloblástica Aguda
- Leucemia Mieloide Crónica
- Síndromes mielodisplásicos
- Aplasias medulares
- Mucopolisacaridosis
- Adrenoleucodistrofia
- Osteopetrosis
- Inmunodeficiencias

Pacientes menores de 18 años trasplantados en el período 2004-2014.

| Órgano | N |
|---------------------------|-------------|
| Riñón | 748 |
| Hígado | 519 |
| Corazón | 82 |
| Intestino | 24 |
| Hígado+intestino | 7 |
| Hígado + riñón | 7 |
| Block cardiopulmonar | 4 |
| Riñón + páncreas | 1 |
| Hígado+páncreas+intestino | 1 |
| Páncreas | 1 |
| Médula ósea | 500 |
| Total | 1894 |

Pacientes trasplantados de MO en el Dto Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires. Período 2013-2017

- Autólogos 25 pacientes
- Alogénicos 69 pacientes
- LLA 34 (36%)
- LMA 17 (18%)
- NBT 11 (12%)
- Linfomas 7 (7%)
- Aplasia medular 4 (4%)
- Fanconi 4 (4%)
- Otros 17 (17%)



La evaluación pre trasplante incluye:

- Diagnóstico
- Tratamiento pasado y presente
- Intercurrencias médicas y quirúrgicas
- Evaluación de infecciones pasadas, infecciones presentes y posible reactivación de enfermedades infecciosas
- Alergias
- Transfusiones
- Evaluación psicológica
- HLA
- ABO
- Evaluación clínica cardíaca, pulmonar, renal, hepática y endócrina.

EVALUACIÓN PRE TRASPLANTE TCH

- Todo paciente debe ser evaluado con historia clínica completa y todos los esquemas quimioterápicos previos y se solicitarán:
- PPD 2UT
- Rx Tx
- Parasitológico seriado y fresco
- HIV ELISA
- VDRL
- Chagas (ELISA y HAI) en caso de positividad completar con IFI
- VZV IgG
- Epstein Barr IgG
- CMV IgG
- Hepatitis A IgG
- HBsAg, core total y AC HBS
- HCV IgG
- HTLV 1 y 2
- Herpes simplex IgG 1 y 2
- Sarampión IgG
- La vacunación pretrasplante , se indicará vacuna antigripal, antineumocócica y DTPa de ser pertinente.

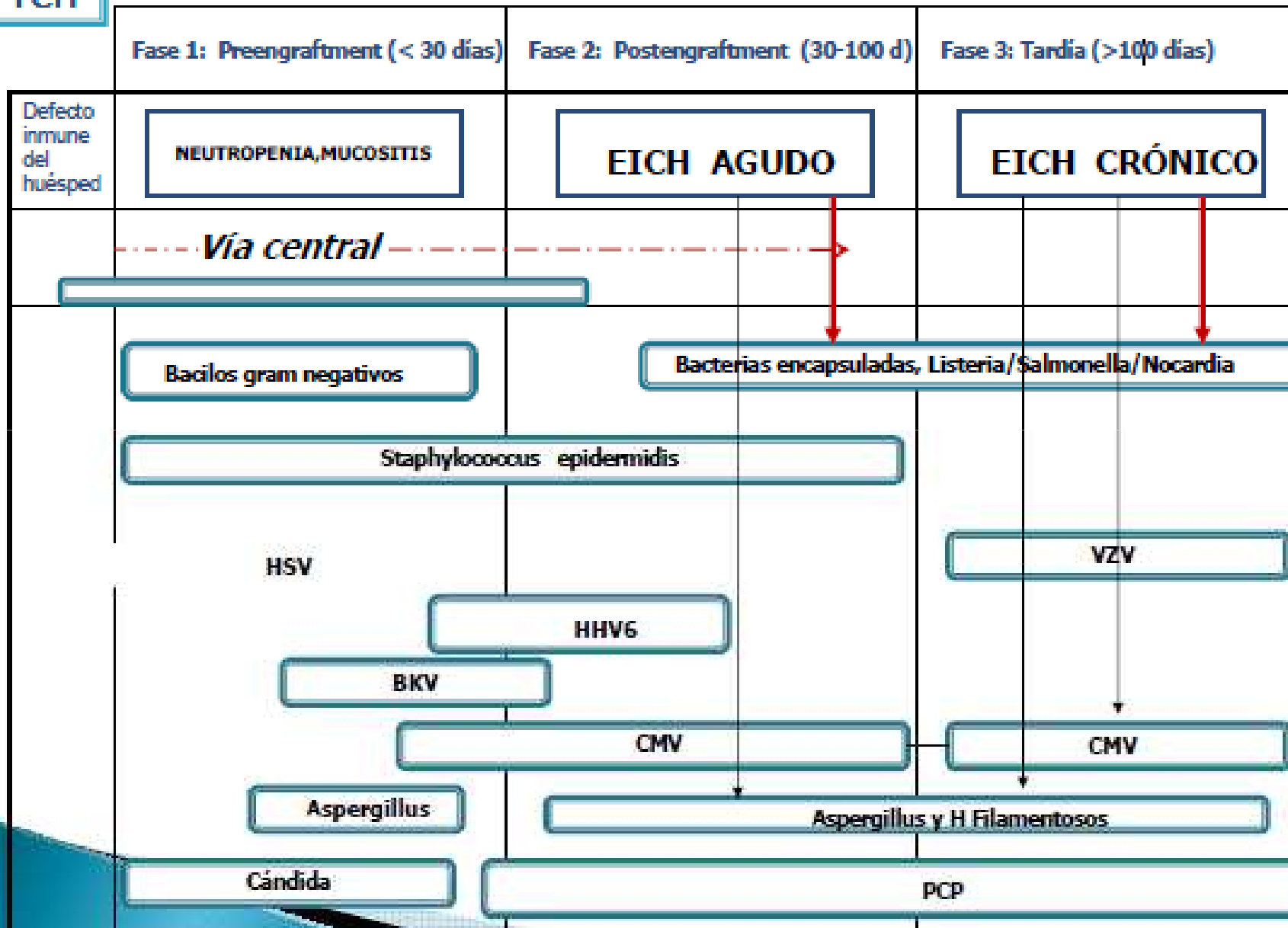
Donantes

- HIV Tipo I y II por ELISA
- Hepatitis A IgG,
- Ag S HBV IgG anticore y anti S
- HCV Serología
- Chagas ELISA
- HSV 1,2 y 6 IgG
- Varicela Zoster IgG
- Toxoplasma IgG
- VDRL Cuantitativa y FTA Abs
- Recordar la adecuada vacunación al donante

Complicaciones más frecuentes

- Infecciones oportunistas, bacterianas, virales, micóticas, y parasitarias
- Toxicidad por quimioterapia, radioterapia
- Toxicidad por antibióticos, antivirales, antifúngicos
- Enfermedad injerto contra huésped. El sistema inmunológico trasplantado reconoce al receptor. Ocurre en trasplante alogénico. Puede ser aguda o crónica. Los órganos de choque habituales son piel, intestino e hígado, aunque también puede causar bronquiolitis obliterante. Requiere mantener y aumentar tratamiento inmunosupresor
- Síndrome de oclusión sinusoidal
- Segundos tumores

TCH

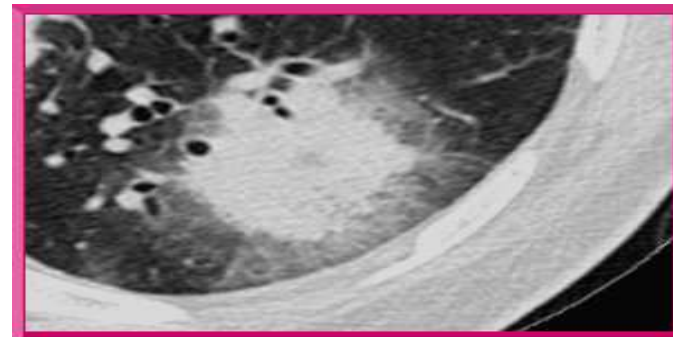
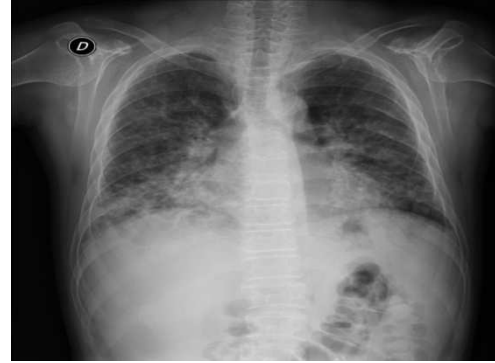


Posibles situaciones a enfrentar

- Celulitis asociada al cateter
- Bacteriemias
- Mucositis
- Neutropenia y fiebre
- Diarrea
- Neumonía
- Hepatitis
- Cistitis hemorrágica

Posibles situaciones a enfrentar

- PCP
- Virus respiratorios
- CMV
- EBV
- TBC
- Toxoplasmosis
- Strongyloides
- Candida
- Aspergillus



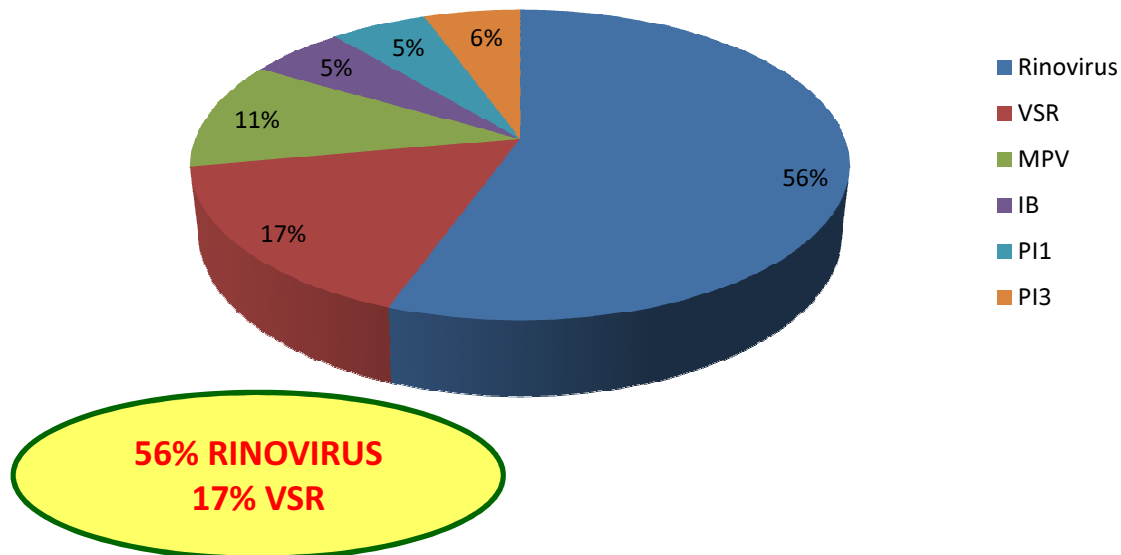
Virus relacionados a trasplante

- Herpes simplex virus
- Varicella-zoster virus
- Epstein-Barr virus
- CMV
- HHV-6 (coinfection con CMV)
- HHV-7 (role?)
- HHV-8 (KSHV)
- Parvovirus B19
- West Nile virus
- LCMV
- Hepatitis B virus
- Hepatitis C virus
- Papillomavirus
- Polyomavirus BK/JC
- Adenovirus, RSV, influenza, parainfluenza
- Metapneumovirus
- HIV
- SARS (coronavirus)
- Rabia

Infecciones respiratorias en pacientes hemato oncológicos y trasplantados de MO. Período 2016. Resultados

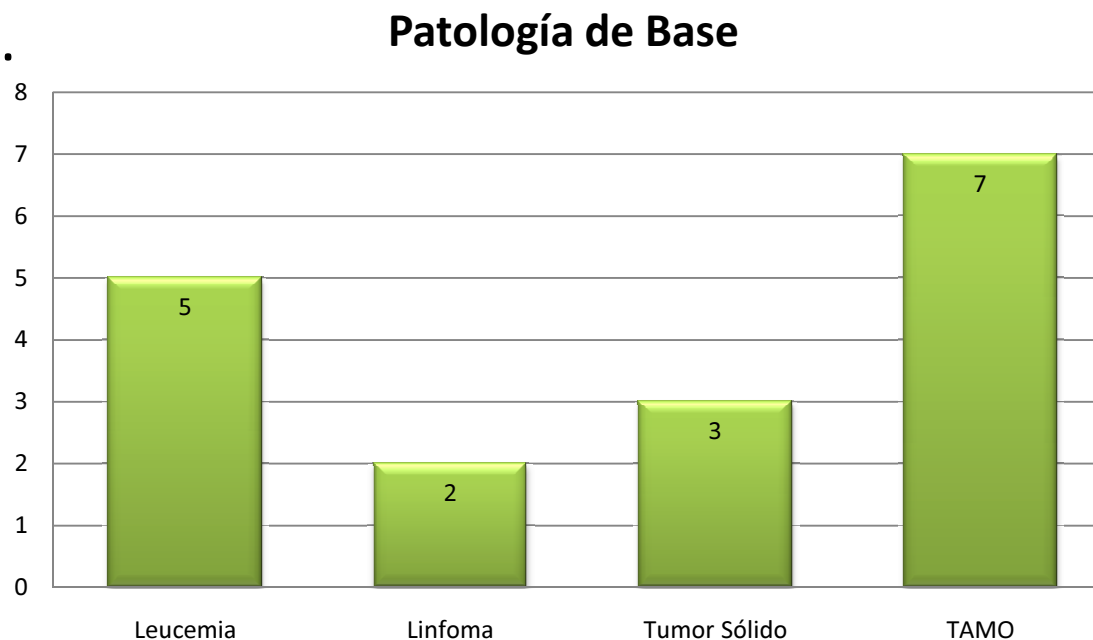
- La distribución fue Rinovirus: 9 (52,9%), VSR: 3 (17,6%), Metapneumovirus: 2 (11,7%), Influenza B: 1, Parainfluenza 3: 1, Parainfluenza 1: 1.
- En un episodio (5,8%) detectamos virus asociados: MPV y Rinovirus.

Aislamientos Respiratorios



Infecciones respiratorias en pacientes hemato oncológicos y trasplantados de MO. Período 2016. Resultados

- De un total de 190 pacientes internados, 17 (8,9%) fueron pacientes oncohematológicos o con trasplante de médula ósea.



TRASPLANTES AUTÓLOGOS

- PROFILAXIS ANTIMICROBIANA:
- **Profilaxis de Pneumocytis:** TMS-SMZ 3 veces por semana en caso de haber recibido altas dosis de esteroides ($>1\text{mg/kg}$), análogos de purinas o Alemtuzumab. Desde el inicio de las drogas hasta pasados 9 meses de finalizados, en caso de esteroides pueden suspender a los 6 meses.
- **Profilaxis antifúngica primaria:** solo en caso de leucemias agudas, linfomas con esquemas intensificados con ARAC, antecedente de mucositis severa en neutropenias previas o uso de Análogos de purinas en los 6 meses previos.

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA. Autólogo

- Droga de elección: Fluconazol 200 mg/12 hs, salvo leucemias agudas y linfoma con esquemas intensificados con ARAC, en este caso se usará Posaconazol.

TRASPLANTES ALOGÉNICOS

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

- Ciprofloxacina desde el día de ingreso a la unidad, hasta la salida de la neutropenia o el inicio de antibióticos (20-30 mg/kg /día cada 12 hs)
- Penicilina
- Infusión: cefazolina

PROFILAXIS HERPES SIMPLEX - ZOSTER (RECEPTOR SEROPOSITIVO). Autologos

- Solo en caso de recibir Bortezomib o Bendamustina. Desde el inicio de la drogas hasta pasados 3 meses de la suspensión de la misma.
- Con análogos de purinas, Alentuzumab o Irradiación corporal total (TBI), desde el inicio hasta 6 meses desde la suspensión de la droga, en caso de ser varicela zoster IgG (VZV) positivo.
- Drogas (vía oral): Aciclovir 400 mg/12 hs ó Valaciclovir 500 mg/d
- Drogas (vía endovenosa): Aciclovir 5 mg/k/8 hs

PROFILAXIS HERPES SIMPLEX - ZOSTER (RECEPTOR SEROPOSITIVO). Alogénico

- Todos los pacientes deben recibir profilaxis desde el día ingreso a la unidad, hasta la salida de la neutropenia y resolución de la mucositis
- Drogas vía oral: Aciclovir 400 mg/12 hs o Valaciclovir 500 mg/d
- Drogas (vía endovenosa): Aciclovir 5 mg/k/8 hs
- Se seguirá la profilaxis hasta el año si:
- El receptor es varicela zoster IgG positivo
- Está cursando Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH)
- Recibe esteroides a dosis > 1 mg/k

Herpes Virus



PROFILAXIS CITOMEGALOVIRUS (CMV)

- Solamente en **allogénicos** con los siguientes factores de riesgo:
- Mismatch CMV (Donante negativo / Receptor positivo)
- Inóculo deplecionado de células CD 34 ($< 5 \times 10^6$)
- Donante no relacionado y haploidéntico en caso de receptor positivo, independientemente del status del donante
- Antígeno de histocompatibilidad menor a 10 de 10.
- Tratamiento con Análogos de purinas, Timoglobulina o Alemtuzumab
- Dosis de corticoides > 1 mg/k
- Desde la infusión de la médula (día 0) hasta el día +100.
- Drogas: Ganciclovir 5 mg/k/día endovenoso o Valganciclovir 900 mg/día vía oral.
- Si recibe terapia para CMV el Aciclovir o Valaciclovir no son necesarios, la profilaxis de CMV cubre los herpes.

Aspergillosis y Trasplante.

Aislamiento - Enfermedad invasiva.

| | |
|-------------|---------|
| Médula ósea | 60-82%. |
| Pulmón | 16%. |
| Hígado | 41-72%. |
| Riñón | 30-45%. |

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA.

Alogénico

- Todos los pacientes, desde el ingreso a la unidad hasta el día + 100 y en caso de EICH crónico.
- Si tuvieran antecedente de infección fúngica previa, se adecuará al tratamiento que hubiera o actualmente venía recibiendo
- Droga de elección: Posaconazol
- Suspensión. Cápsulas de liberación lenta. Intravenoso:
- Otras drogas: Voriconazol, Anfotericina
- **PROFILAXIS ANTIFÚNGICA SECUNDARIA**
- Se continuará con el tratamiento hasta la suspensión de la inmunosupresión, la desaparición o reducción significativa de las lesiones en conjunto con Infectología para considerar otras variables. En caso de uso de Busulfán o Vincristina, se reemplazará por Anfotericina Liposomal, durante la administración de Busulfán o Vincristina.

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA

- Todos los pacientes, desde el ingreso a la unidad hasta el día + 100 y en caso de EICH crónico.
- Si tuvieran antecedente de infección fúngica previa, se adecuará al tratamiento que hubiera o actualmente venía recibiendo
- Droga de elección: Posaconazol
- Otras drogas: Voriconazol, Anfotericina
- En caso de usar Busulfán, se instaurará la profilaxis con azoles luego de finalizado este agente quimioterápico, en el caso de usar Vincristina se debe suspender 2 días antes y 7 después de la misma, pudiendo reemplazarse por Micafungina.

PROFILAXIS PNEUMOCYSTIS JIROVECI y TOXOPLASMOSIS

- **Autólogos:**
- Solo en caso de haber recibido altas dosis de esteroides (>1 mg/kg), análogos de purinas o Alentuzumab. Desde el inicio de las drogas hasta pasados 9 meses de finalizados, en caso de esteroides pueden suspender a los 6 meses.
- **Alogénicos:**
- Todos, desde el ingreso a la unidad hasta pasados 6 meses del TCH.
- En caso de EICH o que continúe con inmunosupresores, continuar hasta que esta/as condición no esté presente.
- Drogas:
- Primera elección Timetoprima / Sulfametoxazol
- Posología :
- 160/800 mg lunes, miércoles y viernes
- 80/400 mg diario
- Drogas alternativas:
- Dapsona 50 mg/12 hs o 100 mg/día
- Pentamidina inhalada (Respigard III ®) 300 mg cada 21 a 28 días

PROFILAXIS TUBERCULOSIS (TBC) autólogo y alogénico

- En caso de exposición a TBC (pulmonar o laríngea), PPD > 5mm o hallazgos radiológicos de TBC curada en ausencia de tratamiento, y descartada la enfermedad activa. Se sugiere iniciar profilaxis con Isoniacida 10mg/kg/día + Vitamina B6 diario a completar 9 meses o hasta reducir la metilprednisona a menos de 20 mg/día, tiempo máximo 12 meses.
- Drogas alternativas: Rifampicina por 4 meses

Otras profilaxis

- **PROFILAXIS HEPATITIS B (HBV) autólogo y alogénico**
- En pacientes con hepatitis B pasada (core positivo con o sin Ac HBS) o activa (HBsAg positivo) se recomienda profilaxis con Entecavir mientras dure la inmunosupresión y hasta 6 a 12 meses de haberla suspendido.
- **PROFILAXIS STRONGYLOIDES STERCULARIS (autólogo y alogénico)**
- En caso de coproparasitológico positivo (deben obtenerse 3 muestras), residencia en área endémica (noroeste y noreste de la Argentina) o eosinofilia, se indicará tratamiento con Ivermectina 200 µg/kg una vez al día por 2 días, repitiendo el esquema a las 2 semanas.
- Verificar la negativización en más de 3 muestras consecutivas de materia fecal antes del trasplante y vigilarlo por 6 meses

Adenovirus

- **Sólo** en TCH alogénico. Monitoreo con PCR para evaluar la progresión de infección a enfermedad y para controlar la respuesta al tratamiento.
- Se sugiere monitoreo semanal durante los primeros 6 meses post TCH o mientras dure la severa inmunosupresión o linfopenia (< 300 linfocitos / mm^3) en los pacientes de alto riesgo.
- Se sugiere observar a los pacientes asintomáticos, sin inmunosupresión y $> 300/\text{mm}^3$ linfocitos y comenzar el antiviral en caso de $< 300/\text{mm}^3$ linfocitos, PCR positiva en sangre o imposibilidad de suspender la inmunosupresión.
- El tratamiento de elección para reactivación es Cidofovir (aún no disponible en nuestro país) y disminuir la inmunosupresión.
- No existe un punto de corte, se busca ascenso en la carga viral
- Los trabajos que correlacionan con carga, consideran que altos niveles de 6.3×10^6 copial/ mL y sostenidos correlacionan con enfermedad.

Enfermedad de Chagas

- En pacientes **Chagásicos** 2 de 3 pruebas positivas (allogénico y autólogo) realizar Strout y PCR semanal hasta el mes 2, bisemanal hasta el mes 6 y mensual hasta el año. En caso de positividad se tratará por 60 días con Benznidazol 5 mg/k/d o Nifurtimox 8 mg/k/días.

Graf vs host

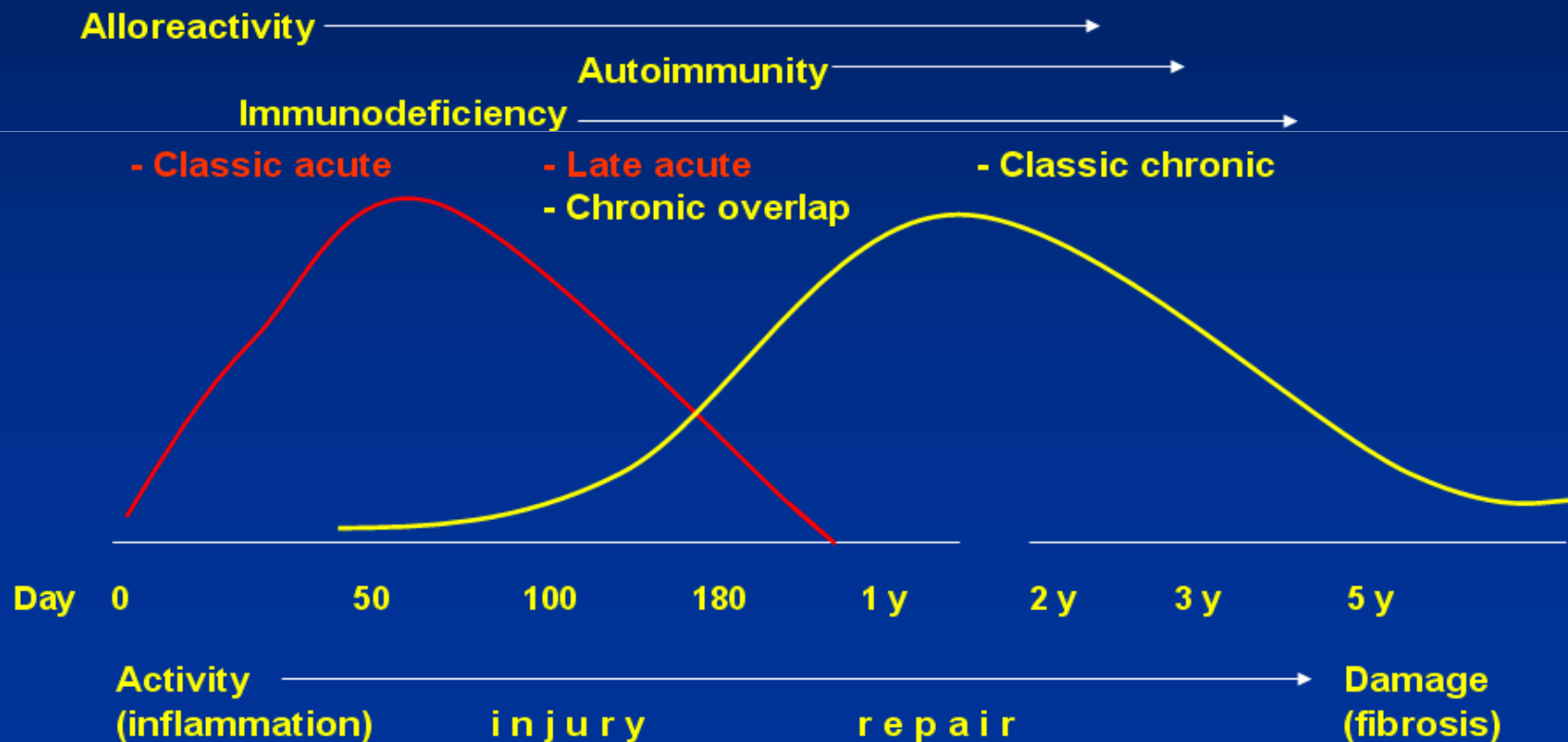
Factores de riesgo

| ALTO | BAJO |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Mayor edad de D y /o R | Menor edad (<exposición a inf) |
| Mujer dona a varon | Células de cordón |
| No relacionado | Profilaxis MTX y Ciclosporina |
| Antecedente de GVH agudo | |
| CMV positivo- reactivación | |
| Irradiación corporal total | |

GVHD Syndrome After AlloHCT

Acute GVHD: rash, GI, liver

Chronic GVHD: skin, eyes, mouth, GI
liver, musculoskeletal, lungs, GU



Manifestaciones cutáneas: las más comunes.





EICH CRÓNICO

- Se reinstaura profilaxis antifúngica y para *Pneumocystis jirovecii*
- Controles de CMV carga viral semanal
- En caso de hipogamaglobulinemia (IgG < 400 mg%) e infecciones recurrentes se sugiere uso de Gammaglobulina endovenosa cada tres a cuatro semanas
- Se inicia profilaxis para gérmenes capsulados con Penicilina oral 250 o 500 mg/d (según el peso sea o no mayor de 60 kg) o Amoxicilina 20 o 500 mg/d . En caso de alergia a los beta lactámicos: Macrólidos o Quinolonas
- Adenovirus: monitoreo con PCR para evaluar la progresión de infección a enfermedad y para controlar la respuesta al tratamiento
- Se sugiere monitoreo semanal durante los primeros 6 meses post TCPH o mientras dure la severa inmunosupresión o linfopenia (< 300 linfocitos / mm³) en los pacientes de alto riesgo.

La falla del Injerto luego del Trasplante Alogénico

- Complicación poco común pero grave, ocurre en hasta el 14% de TMO No relacionados y entre el 8-21 % de TMO con Células de Cordón umbilical. Es mayoritariamente causada por el rechazo al injerto mediado por Linfocitos T, células NK o anticuerpos del receptor (inmunes), pero se debe evaluar otras causas como virus de EBV, CMV y Parvovirus B19 y drogas (Ganciclovir). El uso de donantes con disparidad de HLA, no relacionados, trasplante depletados de Linfocitos T, incompatibilidad ABO o con regímenes de intensidad reducida de dosis aumentan su incidencia
- En presencia de falla de injerto, la mortalidad oscila entre el 40 – 50 %, siendo la causa más prevalente de muerte la infección.



Las manos deben ser un elemento de protección y contención. Higienice sus manos. Muchas gracias