



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**INFECCIONES POST TRANSPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYETICOS ALOGENICOS Y AUTOLOGOS EN UN CENTRO
PRIVADO DE TERCER NIVEL ESTUDIO DE 5 AÑOS
RETROSPECTIVO**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. ANGELA MÈNDEZ CEBALLOS

TUTOR DE TESIS:

Dr. José Juan Donis Hernández



HOSPITAL ESPAÑOL

México, Ciudad de México. Julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México

Dr. Alejandro Cañizares Macías
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital Español de México

Dr. José Juan Donis Hernandez
Asesor de Tesis
Hospital Español de México

Dedicatoria y Agradecimientos

Se lo dedico a mi familia, que sin ellos no lo hubiera podido lograr, además a mis amigos y profesores que me ayudaron en todo el proceso.

Índice

	Página
1. Resumen	6
2. Antecedentes y marco teórico	7
2.1 Introducción	7
2.2 Factores pre disponentes	8
2.3 Neutropenia Febril	9
2.4 Fases evolutivas de las infecciones determinadas	10
2.5 Profilaxis antibiótica	12
2.6 Profilaxis antifúngica	13
2.7 Profilaxis antiviral	13
2.8 Tratamiento	14
2.9 Mortalidad	15
3. Problema	16
4. Justificación	16
5. Hipótesis	16
6. Objetivos	17
6.1 Objetivo principal	17
6.2 Objetivos secundarios	17
7. Material y Métodos	18
7.1 Diseño del estudio	18
7.2 Criterios de selección	18

7.3 Descripción de la maniobra o intervención	19
7.4 Tamaño de la muestra	19
7.5 Mecanismo de asignación del tratamiento	19
7.6 Legislación	19
8. Desenlaces y variables	20
9. Costos	21
10. Estrategia de análisis estadístico	21
11. Resultados	21
12. Discusión y conclusiones	28
13. Limitaciones	30
14. Bibliografía	31

1 RESUMEN

Objetivo:

El objetivo del presente trabajo es describir nuestra experiencia en las infecciones post- trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y autólogo, en el Hospital Español de la ciudad de México.

Materiales y método:

Es un estudio de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo.

De Agosto de 2009 a Julio del 2015, los pacientes con trastornos malignos hematológicos Hospital Español de la ciudad de México fueron incluidos.

Resultados:

Se buscaron los datos en los registros del Banco de Sangre del Hospital Español, posteriormente se sacó la información de la base de datos del archivo del Hospital Español, encontrando 23 pacientes con éste diagnóstico. Se excluyeron en total 3 pacientes para obtener una "n" final de 20 pacientes. La incidencia de infecciones en los primeros 100 días después del trasplante fue del 100%, sin embargo en ese periodo no se presentó ninguna muerte secundaria algún proceso infeccioso. Las principales complicaciones en estos primeros 100 días fueron Neutropenia Febril con 90% de los pacientes, mucositis en 86%

Conclusiones

El uso de profilaxis en pacientes seleccionados, el tratamiento empírico para los pacientes con neutropenia febril y el cambio de tratamiento adecuado a los microorganismos identificados son los principales factores atribuibles para el éxito en prevenir y controlar infección durante el periodo de neutropenia febril. Uno de las principales preocupaciones en este estudio es la falta de estandarización de los cuidados profilaxis y terapia para la neutropenia febril en estos pacientes.

2 ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Introducción

Los trasplantes progenitores hematopoyéticos, se utiliza cada vez más con mayor frecuencia como parte del tratamiento para enfermedades hematológicas malignas y no malignas.

Existen dos tipos principales de trasplante de progenitores hematopoyéticos: Trasplante autólogo: se refiere en los que los pacientes son los propios donadores. En los cuales se ya colectados las células se crio-preservan.

Trasplante Alogénico: se refiere a que el donador es alguien más, en el que puede ser un miembro de la familia, un donador voluntario, o del banco de células del cordón umbilical, los cuales son administrados al receptor después de una terapia de acondicionamiento pre-trasplante. Para este tipo de trasplante se debe tener una estricta coincidencia entre el donador y el receptor para minimizar el riesgo de rechazo, enfermedad injerto contra huésped.

Las células madres, pueden ser obtenidas de la médula ósea o por aféresis de sangre periférica.

Sin embargo los pacientes que han recibido trasplantes alogénicos y autólogos, están en riesgo para una variedad de infecciones, dependiendo de su grado de inmunosupresión y la exposición a los agentes patógenos, así como el tiempo transcurrido desde el trasplante. ^{1,2}

El objetivo en el régimen de acondicionamiento es suprimir las células T del receptor del trasplante, que podrían mediar el rechazo del injerto. Para esto, los regímenes convencionales han sido altamente mieloablativos con el uso de radiación corporal total y dosis altas de quimioterapia. Como consecuencia, los pacientes presentan neutropenia grave y prolongada además de toxicidad en diferentes órganos, lo cual contribuye a las complicaciones infecciosas que se observan en fases tempranas. Recientemente se han desarrollado diferentes

regímenes de acondicionamiento no mieloablativos, con menor toxicidad; estos regímenes se asocian con menor frecuencia de mucositis y menor duración de la neutropenia, con una menor mortalidad temprana relacionada con el trasplante. El éxito de esta estrategia se basa en el potencial terapéutico de los efectos de la enfermedad injerto contra huésped. El uso de regímenes no mieloablativos parecen asociarse con una menor frecuencia de infecciones bacterianas y por *Candida* en la etapa temprana. ^{1,4}

Con el uso de células de sangre periférica en lugar de médula ósea como fuente de células madre se ha logrado disminuir la duración del periodo de neutropenia que se presenta después del régimen condicionante. Con frecuencia las células se manipulan *ex vivo* para disminuir la cantidad de células T, disminuyendo así el riesgo de EIVH o se seleccionan precursores específicos como CD34 + con lo cual se disminuye la incidencia de recaída de la enfermedad neoplásica. Sin embargo, la depleción de células T tiene impacto en la reconstitución inmune e incrementa el riesgo de infección. ⁶

Las infecciones oportunistas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, en estos tipos de pacientes.

Factores predisponentes y patrones de infección

Pretrasplante: La mayor parte de los receptores ya están inmunodeprimidos antes de un TPH debido a la enfermedad de base y a los tratamientos recibidos. Por ello es de suma importancia la búsqueda exhaustiva de un foco infeccioso asintomático y la búsqueda de virus respiratorios en presencia de sintomatología de vías respiratorias altas y si se detecta dicho proceso, debe aplazarse el TPH hasta su resolución. La determinación de test serológicos previos al trasplante ayudará en la elección de la profilaxis que hay que seguir.

Postrasplante: El período de reconstitución inmunológica tras el TPH es muy variable y depende del tipo de trasplante, de la fuente de progenitores (sangre periférica o médula ósea), del régimen de acondicionamiento, del grado de

histocompatibilidad entre donante y receptor, de la presencia de EICH y de su tratamiento⁵. Por ello, la incidencia de infecciones en el TAPH será mucho menor que en el alo-TPH. Mientras no esté reconstituida la función inmunitaria, el paciente se halla en un estado de inmunodeficiencia tanto celular (linfocitos T) como humoral (linfocitos B). Otros factores comunes a ambos tipos de trasplante como son la intensidad del régimen de acondicionamiento, la duración de la neutropenia, el grado de lesión de las barreras anatómicas, el estado serológico pre-TPH y el tipo de enfermedad de base aumentan también el riesgo de contraer infecciones.

La alteración en el número y función de los linfocitos T predispone a las infecciones virales. Esta alteración persiste durante 6 meses tras el alo-TPH y hasta 18 meses si se trata de un alo-TPH con DLT. En el TAPH la inmunidad celular se recupera a los 4-12 meses. Los niveles de inmunoglobulinas después de un TPH son también anormales. En el alo-TPH, la inmunoglobulina G (IgG) está disminuida durante 9 meses (18 meses si es un alo-TPH con DLT) si existe EICH crónica esta inmunodeficiencia se mantiene mientras persiste dicha complicación estando el paciente predispuesto a presentar infecciones por gérmenes encapsulados. El déficit persistente de inmunoglobulina A (IgA) aumenta la susceptibilidad a infecciones de las barreras mucosas (p. ej., sinusitis e infecciones intestinales). En el TAPH la hipogammaglobulinemia persiste durante 3-4 meses.^{7,8,9}

Neutropenia Febril

La neutropenia es de las principales complicaciones, actualmente existen muchas definiciones de “fiebre” y “neutropenia” en la literatura médica, lo cual refleja una falta de consenso en la definición de neutropenia febril. Para fines de este estudio, se utilizarán las definiciones descritas de la IDSA, ASCO y ESMO.

La IDSA (Infectious Diseases Society of America) define “fiebre” como una temperatura > 38.3°C ó 38.0° por más de una hora en un paciente oncológico. ^{11,13}

A pesar que la definición de neutropenia varía de institución en institución la ESMO (European Society for Medical Oncology) la define como una cuenta absoluta de neutrófilos de < 1.5x 10⁹/L, mientras que neutropenia severa se define como una cuenta absoluta de neutrófilos < 0.5x 10⁹/L, o con una probabilidad de disminuir a <0.5x 10⁹/L, en las próximas 48 horas. ^{13,14}

La neutropenia se puede clasificar según su severidad:

Leve	Cuenta absoluta de neutrófilos entre 1. 0x 10 ⁹ /L y 1.5x 10 ⁹ /L
Moderada	Cuenta absoluta de neutrófilos entre 0. 5x 10 ⁹ /L y 1.0x 10 ⁹ /L
Severa	Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 0. 5x 10 ⁹ /L
Profunda	Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 0.1x 10 ⁹ /L

Una neutropenia profunda prolongada es más común que ocurra en el contexto de un trasplante de células hematopoyéticas, en la fase de acondicionamiento pre-injerto.

Aproximadamente 80% de las infecciones identificadas en la neutropenia febril surgen de la flora endógena del paciente. El tipo de quimioterapia aplicado puede afectar el riesgo de desarrollo de neutropenia, debido a que ciertos regímenes son más mielotóxicos que otros.

Los principales factores que contribuyen a la patogenia de la neutropenia febril son los siguientes:

- Efectos directos de la quimioterapia en barreras mucosas y el sistema inmune, causando mucositis y translocación bacteriana, debido a la disrupción de la barrera gastrointestinal. Cuando la cuenta absoluta de

neutrófilos desciende a menos de $0.5 \times 10^9/L$, hay deficiencias en el control normal de la microflora intestinal. ^{5,6}

El riesgo de cierto tipo de infecciones también se ve influenciado por la naturaleza de la malignidad subyacente y se asocia a deficiencia de inmunidad humoral o celular.

A partir del día del TPH (día 0), en función de los factores de riesgo antes mencionados, y de la recuperación inmunitaria se distinguen tres.

Fases evolutivas en las que predominan determinados tipos de infección

PRIMERA ETAPA- PERIODO NEUTROPÈNICO (0-30 DÍAS)

Durante los primeros treinta días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales:

1. La neutropenia prolongada.
2. Las mucositis secundarias al uso de agentes quimioterapéuticos utilizados y a la necesidad frecuente de accesos vasculares.

En consecuencia, los gérmenes provenientes de la piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, en donde predominan las infecciones bacterianas y por *Candida sp.*³

SEGUNDA ETAPA - PERIODO INTERMEDIO (30-100 DÍAS)

El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune es observado tanto en receptores de trasplante autólogo como en alogénico. De manera característica en esta etapa las infecciones bacterianas son menos comunes y citomegalovirus (CMV), *Pneumocystisjirovecii* y *Aspergillus sp.* se constituyen como los principales patógenos.³

TERCERA ETAPA- PERIODO TARDIO (> 100 DÍAS)

Esta última etapa se caracteriza por el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, así como la alteración en el funcionamiento del sistema reticuloendotelial. Este deterioro es más grave en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como CMV, varicela zoster, virus Epstein-Barr, virus respiratorios y organismos encapsulados (*S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), entre los más frecuentes.^{3 9,11}

Actualmente y como consecuencia del mejor conocimiento de las complicaciones infecciosas del trasplante se utiliza de manera generalizada profilaxis con aciclovir, fluconazol y trimetoprim/sulfametoxazol, con lo cual ha disminuido la frecuencia y gravedad de infecciones por herpes simple, *Candida* y *P. jirovecii*; por otro lado, el uso de ganciclovir como profilaxis o tratamiento anticipado han tenido un efecto similar en la frecuencia de enfermedad por citomegalovirus en el periodo temprano después del trasplante.^{10,11}

Profilaxis antimicrobiana

Actualmente existen varias guías de recomendaciones, para iniciar la profilaxis y tratamiento en las infecciones en pacientes post- trasplantados de progenitores hematopoyéticos como las guías de la sociedad americana para trasplante de sangre y medula ósea, Guías de consensi sai sah, Guías para neutropenia febril de la IDSA. De las cuales presentan recomendaciones similares.

Profilaxis antibacteriana

La mejor medida preventiva es el lavado de las manos, la piel y la higiene oral. La profilaxis de las infecciones exógenas se consigue con dietas de bajo contenido bacteriano. La profilaxis con quinolonas ha demostrado beneficio en las neutropenias prolongadas⁴⁵. Otra posibilidad, es además, administrar metronidazol a dosis de 250 mg/8 h⁴⁶ al haberse observado una disminución en la incidencia de EICH. La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (2 días a la

semana) o con pentamidina inhalada en la fase de pancitopenia o en caso de intolerancia durante todo el período de inmunodepresión, evita la infección por P. jiroveci. La presencia de granulomas en la radiografía de tórax o un derivado proteico purificado (PPD) positivo pre-TPH aconseja el empleo de isoniazida durante el período de inmunodepresión.

Profilaxis antifúngica

En cuanto a las medidas ambientales estos pacientes deben estar en habitaciones con filtros de alta eficacia de partículas aéreas (HEPA) que dejan pasar menos de 3 por 10.000 partículas atmosféricas de 0,3 micras de diámetro. Ello es suficiente para que no existan bacterias ni esporas de hongos en el aire constituyendo el método más eficaz de prevención de la infección por *Aspergillus* spp. En los pacientes sometidos a un trasplante autólogo no se aconseja la profilaxis antifúngica sistémica de forma universal y en el trasplante alogénico los fármacos con aprobación para su uso con fluconazol e itraconazol. Recientemente posaconazol ha sido aprobado para profilaxis en los pacientes con EICH en tratamiento inmunosupresor^{47, 18}

Profilaxis antiviral

En pacientes seropositivos para VHS, debe administrarse aciclovir hasta el momento del implante o la recuperación de la mucositis. En lo referente a CMV, en los pacientes seronegativos todo el soporte transfusional debe ser filtrado con filtros de alta eficacia con la finalidad de des-leucocitar y deben tomarse medidas para evitar el contagio tales como no compartir vasos, platos ni cubiertos, utilizar preservativos, etc. Si el paciente es seropositivo para CMV, debe escogerse entre hacer profilaxis con ganciclovir o una estrategia de vigilancia de reactivación con la práctica de antigenemia o PCR en sangre, y en caso de positividad iniciar un tratamiento anticipado de la infección con ganciclovir o foscarnet. Esta última estrategia está mucho más extendida.

Inmunoglobulinas: Únicamente está indicada su administración en casos de hipogammaglobulinemia con infecciones de repetición.^{12,14,15}

Tratamiento

Período neutropénico: El tratamiento inicial de un paciente neutropénico (neutrófilos < 500/l) con fiebre (> 38 °C) o con sospecha clínica de infección sin focalidad infecciosa, consiste en una cobertura empírica con antibióticos de amplio espectro^{39,49,50}. En la actualidad se opta por la mono terapia con un betalactámico con actividad contra pseudomonas (cefepima, piperacilina-tazobactam) o carbapenémicos (imipenem o meropenem). Se asociará un aminoglucósido si el paciente presenta un shock séptico con trastorno hemodinámico, o si hay antecedentes de infecciones previas por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* o microorganismos multirresistentes, y en pacientes que han recibido betalactámicos los días previos al trasplante. El uso de glicopéptidos puede retrasarse hasta documentar una infección por grampositivos a no ser que exista focalidad clínica sugestiva de infección estafilocócica, signos inflamatorios en puerta de entrada del catéter, y/o shock con infiltrados pulmonares.^{12,13}

Si la fiebre persiste tras 5 días de tratamiento antibacteriano y los cultivos son negativos se inicia tratamiento antifúngico empírico con caspofungina o anfotericina B liposomal. Sin embargo y con las nuevas técnicas diagnósticas se tiende a abandonar el empirismo y a hacer un tratamiento más dirigido a anticipado de la infección. En caso de infección fúngica demostrada se añadirá el antifúngico indicado en cada caso.

Los antibióticos deben suspenderse cuando el paciente alcance más de 500 neutrófilos o bien si el paciente está afebril y estable durante 5-7 días de tratamiento aunque persista la neutropenia. En pacientes con infecciones graves durante este período, el empleo de factores estimulantes de colonias granulocitarias (G-CSF) puede ayudar al control de la infección.

Período intermedio: En este período el microorganismo más importante es el CMV. Por ello debe hacerse énfasis en las medidas profilácticas anteriormente descritas. El tratamiento preventivo ha sido uno de los grandes avances en este campo y consiste en el tratamiento de la infección, detectada por antigenemia o PCR en sangre o en LBA, con ganciclovir o foscarnet antes de que aparezca enfermedad. Si se desarrolla una neumonía intersticial por CMV el tratamiento con ganciclovir asociado a inmunoglobulinas permitirá su control en el 30-50% de los casos. También en este período aparecen infecciones fúngicas. Aunque no es objetivo de esta monografía el extenderse en el tratamiento de estas infecciones, únicamente señalar que el tratamiento inicial de la aspergilosis invasora es voriconazol y el de la candidiasis puede ser caspofungina o anfotericina B (o sus formulaciones) y una vez conocida la especie, si es sensible a fluconazol se puede continuar con dicho agente.

Período tardío: La terapia antibiótica supresiva crónica con cotrimoxazol y/o penicilina oral, de dudosa eficacia no controlada, facilita la emergencia de bacterias resistentes. No obstante, esta estrategia puede considerarse en algún enfermo de alto riesgo con infecciones recurrentes. Los pacientes que están esplenectomizados y con infecciones de repetición son los que más pueden beneficiarse de esta profilaxis.^{14,15,16}

Mortalidad

La mortalidad debido a infecciones en de acuerdo con el registro internacional de trasplante de medula ósea de los últimos 10 años, las infecciones contribuyeron a 17% de las muertes en trasplantes alògenicos y a 21% autòlogos.

Pero el tiempo de muerte debido a infecciones depende de cuando de en que periodo del trasplante se presente la infección, en varios estudios se ha visto que 50% de las muertes se presentan 3 meses después del trasplante, 25% los primeros 2 meses después del trasplante, donde predominan las infecciones bacterianas y 25% después de los 7 meses después del trasplante.^{17,18,19.}

3 PROBLEMA

¿Existe un aumento en la mortalidad en pacientes con post- trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y autólogo, asociados con infecciones en el Hospital Español de México?

4 JUSTIFICACIÓN

Las infecciones oportunistas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico o autólogo y el resultado de su éxito es ampliamente determinado por las complicaciones infecciosas.

El uso de profilaxis adecuada, identificación y tratamiento oportuno de las infecciones ha llevado a la mejoría en la sobrevida de los pacientes Hematooncológicos. Conociendo los principales patógenos microbiológicos, el tiempo de presentación y los factores de riesgo en el Hospital Español, la instauración de terapia adecuada ayudaría mejorar la morbi- mortalidad de estos pacientes.

5 HIPÓTESIS

El conocimiento de principales patógenos microbiológicos, el tiempo de presentación y los factores de riesgo en el Hospital Español, la instauración de terapia adecuada ayudaría a mejorar la morbi- mortalidad de estos pacientes.

6

OBJETIVOS

Objetivo principal

Conocer la incidencia de infecciones en pacientes post trasplantados en los primeros 100 días, en el periodo comprendido entre Agosto de 2009 a Julio del 2015.

Objetivos secundarios

- Conocer las principales complicaciones en los primero 100 días post-trasplante
- Conocer los principales patógenos de las infecciones en los primero 100 días post- trasplante
- Valorar que tipo de variables influyen en el desarrollo de infecciones en estos pacientes
- Comparar la morbilidad y mortalidad de infecciones en pacientes con post-trasplante de células madre alogènico y autòlogo, con lo reportado en la literatura.

7

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño del estudio**

Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

- **Criterios de selección**

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados con diagnósticos de trastornos hematológicos malignos a los que se les realizó trasplante de células madre alogénico y autólogo por primera vez.
- Las células madres proveniente de sangre periférica y médula ósea.
- En tratamiento con quimioterapia acondicionadora.
- En tratamiento con inmunosupresión en trasplante alogénico.
- Sin límites de edad.
- Pacientes ingresados en el período de Agosto de 2009 a Julio del 2015, en el Hospital Español de México

- **Criterios de exclusión**

- Infecciones previas al trasplante.
- Pacientes con neutropenia de etiología infecciosa, autoinmune o alguna otra no neoplásica previas al trasplante.
- Pacientes con expediente incompleto.

- **Descripción de la maniobra o intervención**

Debido a la naturaleza del estudio de tipo retrospectivo y observacional, la intervención realizada fue identificar pacientes con el diagnóstico trastornos hematológicos malignos a los que se les realizó trasplante de células madre alogénico y autólogo en el periodo que comprendió de Agosto de 2009 a Julio del 2015. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron identificados y sus datos y las variables a estudiar fueron recopilados en una base de datos, posteriormente realizando un análisis descriptivo.

- **Tamaño de la muestra**

No se realizó un cálculo de casos mínimos necesarios para el estudio. El tamaño de la muestra fue limitado por el total de pacientes con el diagnóstico trastornos hematológicos malignos a los que se les realizó trasplante de células madre alogénico y autólogo, que cumplieron con los criterios de inclusión en el período establecido, buscando en el Archivo del Hospital Español.

- **Duración del seguimiento**

El seguimiento fue hasta los primeros 100 días de haber realizado el trasplante.

- **Legislación**

Toda la investigación realizada se apegó al uso y manejo del expediente clínico de acuerdo a lo establecido por el comité de ética del Hospital Español.

8

Desenlaces y variables

Las variables principales a medir son:

- a) Mortalidad: variable dicotómica
- b) Crecimiento bacteriano: variable continua
- c) Sin crecimiento bacteriano: variable continua

Las variables desenlaces secundarias a medir:

- a) Edad: variable discreta
- b) Sexo: Variable dicotómica
- c) Presencia de comorbilidades: variable nominal
- d) Presencia de foco infeccioso identificado: variable nominal
- e) Terapia antimicrobiana empleada: variable nominal
- f) Tipo de neoplasia: variable dicotómica
- g) Uso de estimulantes formadores de colonias: variable dicotómica
- h) Terapia antimicrobiana profiláctica: variable dicotómica
- i) Duración de la neutropenia: variable dicotómica
- j) Duración de la profilaxis antimicrobiana: variable dicotómica
- k) Presencia de mucositis: variable dicotómica
- l) Leucocitos: variable nominal
- m) Cuenta absoluta de neutrófilos: variable nominal
- n) Cuenta plaquetaria: variable nominal
- o) Hemoglobina: variable nominal
- p) Creatinina: variable nominal
- q) Nitrógeno de urea: variable nominal

9 COSTOS

Las herramientas necesarias para la investigación no generaron un costo directo.

10 Estrategia de análisis estadístico

De forma inicial se recabaron y vaciaron los datos en una hoja de Excel. Posteriormente, se hizo una comparación de variables continuas buscando medias y resto de las variables; los resultados fueron calculados mediante análisis de regresión univariado para determinar la importancia de las variables de interés anteriormente comentadas y su impacto en el crecimiento bacteriano, usándose un intervalo de confianza del 95%.

11 Resultados

Se buscaron los datos en los registros del Banco de Sangre del Hospital Español de los pacientes con diagnóstico de trasplante de progenitores hematopoyéticos del periodo de Agosto del 2009 a Septiembre del 2015, posteriormente se saco la información de la base de datos del archivo del Hospital Español, encontrando 23 pacientes con éste diagnóstico. Se excluyeron Infecciones previas al trasplante, pacientes con neutropenia de etiología infecciosa, autoinmune o alguna otra no neoplásica y pacientes con expediente incompleto, excluyéndose en total 3 pacientes para obtener una “n” final de 20 pacientes.

Tabla 1. Pacientes y características del trasplante				
	Total (n=20)	Sin crecimiento bacteriano (n=9)	Crecimiento bacteriano (n=11)	Valor p
Edad (años)	53 (30 - 59)	57 (34 - 65)	52 (28 - 58)	0.362
Sexo masculino	10	4	6	1.0
Diagnóstico				0.089
-Mieloma múltiple	8	6	2	
-Leucemia mieloide aguda	5	2	3	
- Leucemia infoblastica aguda	4	1	3	
-Linfoma de Hodkin	1	1	0	
-Linfoma no Hodkin	2	1	1	
Tipo de trasplante				0.092
Autólogo	11	7	4	
Alogénico	9	2	7	
Donador relacionado	20	9	11	-
Fuente de células madre				0.070
Periférica	10	7	3	
Otra	10	2	8	

Tabla 2. Pacientes y comorbilidades				
	Total (n=20)	Sin crecimiento bacteriano (n=9)	Crecimiento bacteriano (n=11)	Valor p
Diabetes mellitus	1	0	1	1.0
HAS	2	0	2	0.479
Hipotiroidismo	2	2	0	0.189
Cardiopatía	5	3	2	0.617

Tabla 3. Pacientes y exámenes antes del trasplante				
	Total (n=20)	Sin crecimiento bacteriano (n=9)	Crecimiento bacteriano (n=11)	Valor p
IgG CMV positiva	7	1	6	0.070
IgG Toxoplasma positiva	1	0	1	1.0
VIH positivo	0	0	0	-
VHS positivo	0	0	0	-
Ac VHC positivo	0	0	0	-
Ags VHB	0	0	0	-
Leucocitos	3.3 (2.6 - 4.9)	3.3 (2.8 - 6.1)	3.4 (2.4 - 4.6)	0.621
Plaquetas	189 (169 - 213)	188 (180 - 196)	191 (123 - 222)	0.676
Linfocitos	0.5 (0.1 - 0.7)	0.2 (0.1 - 0.4)	0.6 (0.3 - 1.3)	0.035
Neutrofilos	2.2 (1.5 - 3.8)	2.5 (2.3 - 5.3)	1.8 (1.5 - 3.3)	0.087
Creatinina	0.7 (0.5 - 0.9)	0.7 (0.5 - 0.9)	0.7 (0.5 - 0.9)	0.820
Hemoglobina	11.9 (11 - 12.3)	12 (11.7 - 12.4)	11.8 (9 - 12.3)	0.270
Albumina	3.8 (3.4 - 4.0)	3.8 (3.3 - 3.9)	3.9 (3.4 - 4.2)	0.382

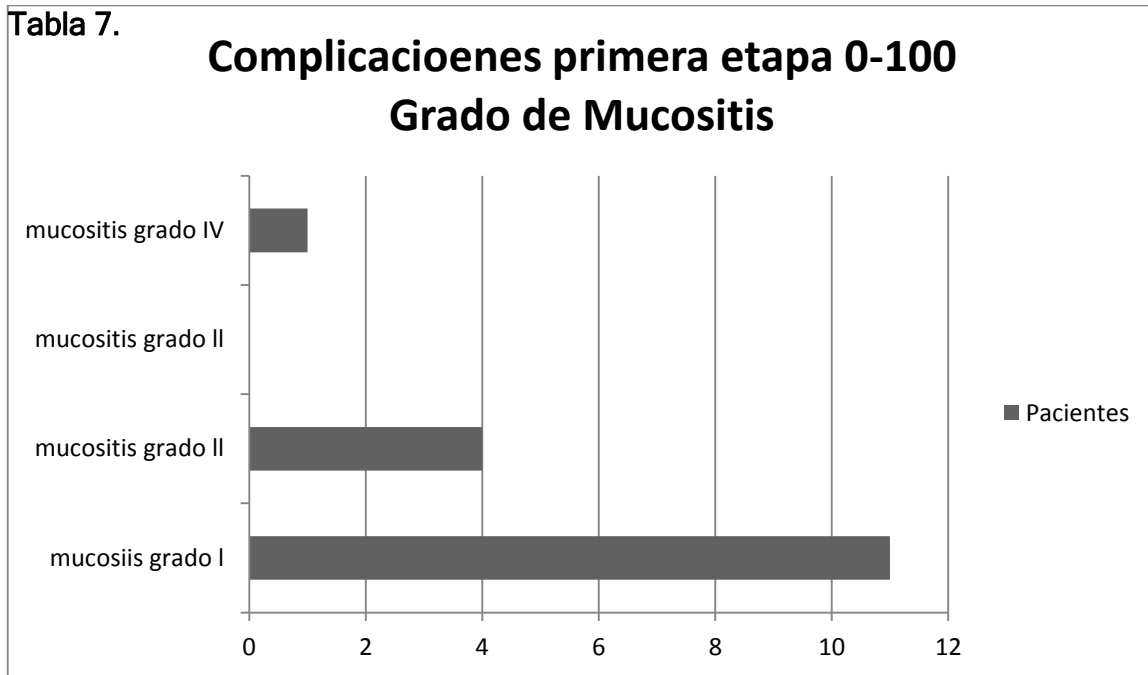
Tabla 4. Pacientes y quimioterapia acondicionadora				
	Total (n=20)	Sin crecimiento bacteriano (n=9)	Crecimiento bacteriano (n=11)	Valor p
Bortezomib	3	2	1	0.566
Busulfan	7	2	5	0.374
Fludarabina	9	2	7	0.092
Citarabina	1	0	1	1.0
Timoglobulina	2	0	2	0.479
Etoposido	2	0	2	0.479
Carmustina	1	0	1	1.0
Melfalan	9	4	5	1.0
Ciclofosfamida	4	1	3	0.591

Tabla 5. Pacientes y profilaxis antimicrobiana				
	Total (n=20)	Sin crecimiento bacteriano (n=9)	Crecimiento bacteriano (n=11)	Valor p
Recibió profilaxis antibacteriana	14	5	9	0.336
Duración de profilaxis bacteriana (días)	7 (0 - 20)	4 (0 - 19)	7 (3 - 21)	0.513
Recibió profilaxis antiviral	18	8	10	1.0
Duración profilaxis antiviral (días)	21 (14 - 39)	18 (14- 24)	23 (17 - 41)	0.238
Recibió profilaxis antifúngica	13	4	9	0.160
Duración profilaxis antifúngica (días)	21 (15 - 28)	23 (16 - 30)	20 (15 - 28)	0.865

Tabla 6. Pacientes y Neutropenia febril				
	Total (n=20)	Sin crecimiento bacteriano (n=9)	Crecimiento bacteriano (n=11)	Valor p
Duración de neutropenia (días)	10 (8 - 13)	8.5 (8 - 10)	11 (9 - 23)	0.046
Filgastrim	15	6	9	0.617
Pedfilgastrim	5	3	2	
Amikacina	12	4	8	0.362
Cefepime	9	4	5	1.0
Meropenem	4	2	2	1.0
Duración de antibióticos durante neutropenia febril	10 (5 - 13)	9 (5 - 20)	10 (5 - 11)	0.823

Tabla 6. Pacientes y otras complicaciones				
	Total (n=20)	Sin crecimiento bacteriano (n=9)	Crecimiento bacteriano (n=11)	Valor p
Mucositis	16	8	8	0.591
Otra complicación	6	2	4	0.642
Muerte a 100 días	0	0	0	-
Muerte a largo plazo	4	2	2	1.0

Las principales complicaciones en estos primeros 100 días fueron Neutropenia Febril con 90% de los pacientes, mucositis en 86% de los pacientes y sus grados se encuentran en la tabla 2 y 27% otras complicaciones posterior al periodo de neutropenia, como infección de vías urinarias infección de catéter, Infección de Herpes simple en piel, Enfermedad injerto contra huésped.



La incidencia de infecciones en los primeros 100 días después del trasplante fue del 100%, sin embargo en ese periodo no se presentó ninguna muerte secundaria algún proceso infeccioso.

En cuanto al sitio de infección, no se identificó microorganismo causante de la infección en 55% de los pacientes dentro de los primeros 100 días; De los pacientes a los que sí se les identificó el microorganismo el 90% fue una infección bacteriana, el 18% fue infección viral y no se logró identificar ninguna infección fúngica en esta primera etapa; El 20% de estos pacientes tenían más de un microorganismo identificado.

Tabla 8

Microorganismos identificados

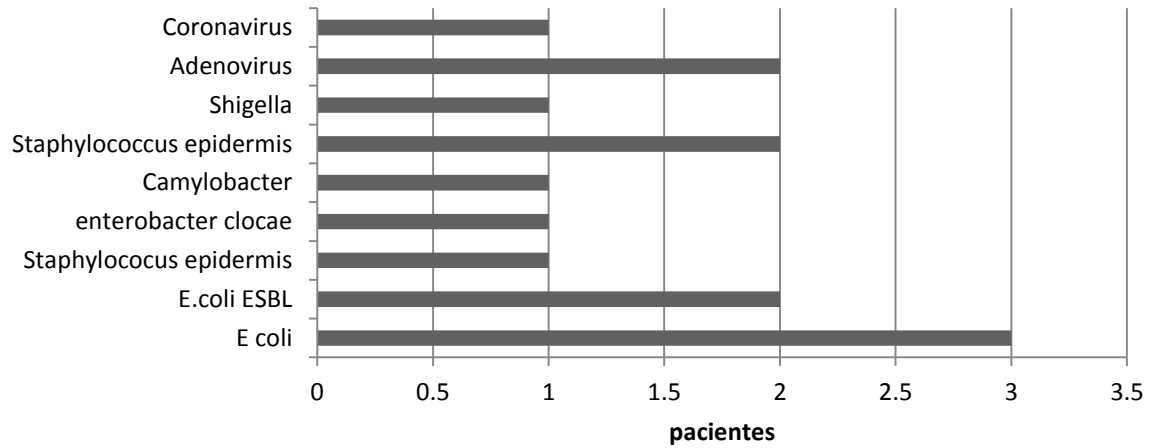
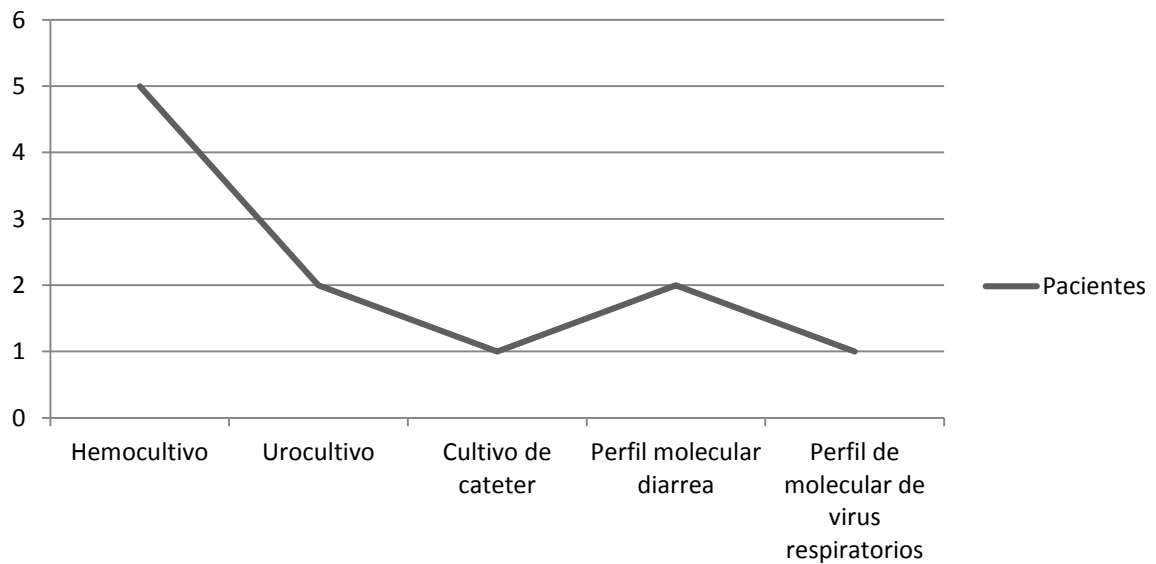


Tabla 9.

Sitios de aislamiento del microorganismo



Los pacientes sin foco identificado tuvieron una estancia intrahospitalaria promedio de 16 días, comparada con la de foco identificado de 30 días.

Tabla 2. Asociación de variables con la presencia de crecimiento bacteriano en cultivos			
	OR	IC 95%	Valor de p
Mieloma múltiple	0.11	0.01 - 0.88	0.037
Leucemia	6.1	0.83 - 45.0	0.075
Trasplante alogénico	6.1	0.62 - 81.10	0.064
Fuente de células madre de células periféricas	0.1	0.01 - 0.84	0.033
Uso de Fludarabina	6.1	0.83 - 45.0	0.075
Duración de neutropenia \geq 10 días	8.0	1.01 - 63.9	0.050
Recibió inmunosupresión	6.1	0.83 - 45.0	0.075
Linfocitos < 500	9.3	1.2 - 73.0	0.033
Neutrófilos < 2100	9.3	1.2 - 73.0	0.033

12 **Discusión y conclusión**

En diferentes estudios se ha visto que los países en vías de desarrollo, los 50% de los pacientes desarrollan infecciones bacterianas en los primeros 100 días después del trasplante, siendo las bacterias gramnegativas los principales organismos, aunque se ha visto un incremento en la incidencia de organismos grampositivos. En un estudio de 18 diferentes centros de trasplante en Reino Unido mostraron una incidencia de infección de 90% en la cual fue severa en

6.2% y presento 3.7% de infecciones fatales en los primeros 100 días post trasplante.^{20, 21, 22}

En este estudio se encontró 90% infecciones bacterianas de los 50% de los pacientes a los que se les identifico el microorganismo en este periodo, que sería similar a lo de la literatura; sin embargo no encontró ninguna muerte durante este periodo.

En diferentes estudios como el EORTC, se ha visto las bacterias gram positivas como los principales microorganismos causantes de infección durante el periodo de neutropenia; sin embargo en este estudio se encontró mayor numero de microorganismos Gram negativos.

A pesar de los cuidados y tratamientos profilácticos realizados a los pacientes trasplantados, cerca de 90% presento episodios de neutropenia febril.

Aunque la tasa de infección es muy alta en este periodo, no hay mortalidad asociada con esto. La duración de la neutropenia mayor a 10 días, el tipo de trasplante alogénico con uso de inmunosupresión, el tipo de acondicionamiento con fludarabina y la fuente de sangre periférica para trasplante afecta en el crecimiento bacteriano en los pacientes con neutropenia febril aumentándolo.

Conclusión

El uso de profilaxis en pacientes seleccionados, el tratamiento empírico para los pacientes con neutropenia febril y el cambio de tratamiento adecuado a los microorganismos identificados son los principales factores atribuibles para el éxito en prevenir y controlar infección durante el periodo de neutropenia febril.

Uno de las principales preocupaciones en este estudio es la falta de estandarización de los cuidados profilaxis y terapia para la neutropenia febril en estos pacientes.

13

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio incluye la naturaleza retrospectiva del análisis además el tamaño de la muestra es pequeño, por lo que puede estar sesgado el estudio al no representar adecuadamente a la población.

14

Bibliografía

- 1- Marcie Tomblyn, Tom Chiller et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective 2009. American Society for Blood and Marrow Transplantation Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009).
- 2- Reunión Conjunta SAH, SAI. Guías de recomendaciones 2011 Prevención de Infecciones en Pacientes Receptores de Trasplante de Células Hematopoyéticas. Hematología, Vol. 15 Nº 3: 157-206 Noviembre-Diciembre, 2011
- 3- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis. 2005;40 Suppl 4:240-5.
- 4- Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis. 2003;36:149-58
- 5- Avetisyan G, Larsson K, Aschan J, Nilsson C, Hassan M, Ljungman P. Impact on the cytomegalovirus (CMV) viral load by CMV-specific T-cell immunity in recipients of allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;38:687-92.

- 6- Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:44-8.
- 7- Chaidos A, Kanfer E, Apperley JF. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: disease and disease stage. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:125-154
- 8- Hübel K, Hegener, Schnell R. (1999). *Supressedneutrophilfunction as a risk factor forsevereinfectionsaftercytotoxicchemotherapy in patientswithacutenonlymphocyticleukemia*. *Annals of Hematology*, 78, p. 73-78.
- 9- Meijer E, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK, Verdonck LF. Low incidence of infectious complications after nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2004;6:171-178
- 10-Safdar A.D. *Infections in patientswithhematologicneoplasms and hematopoieticstemcelltransplantation: neutropenia, humoral, and splenicdefects*. *ClinInfectDis* 2011; 53: p. 798
- 11-Bow E.J. (2013) *Infection in NeutropenicPatientswithCancer*. *CriticalCareClinics*; 29: 411-441
- 12-Lyman G. H, Abella E (2014) *Riskfactorsforfebrile neutropenia amongpatientswithcancerreceivingchemotherapy: A systematicreview*. *CriticalReviews in Oncology*. *Hematology* 90: 190-199
- 13-Wingard JR, Eldjerou L. et al (2012) *Use of AntibacterialProphylaxis in PatientswithChemotherapy-induced Neutropenia*. *CurrentOpinion in Hematology*. 19-21
- 14-Flowers CR, Seidenfeld J (2012) *AntimicrobialProphylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in AdultsTreatedforMalignancy:American Society of*

- 15-Cornely OA, Maertens J, et al (2007) Posaconazole vs fluconazole oritraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 356: 348-359)
- 16-Aapro MS, Bohlius J, et al (2011) 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer* 2011: 47-48
- 17-Mhaskar NM, Dale DC, Crawford J, et al (2006) *Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. *Cancer*. 62
- 18-Montserrat Rovira a, Isabel Ruiz Camps (2007) Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 477-486
- 19-Dykewicz CA, Jaffe HW, Kaplan JE, et al. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49: 1-125. CE1-7.
- 20- A gratwohl, R Brand et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in early leukemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone marrow transplantation* 2005, 757-769.
- 21- Khalil Ullah, Shahid Raza et al. Post-transplant infections: a single center experience from the developing world. *International Journal of Infectious Diseases* 2008. 203-214.
- 22-H Celeb, H Akan et al. Febrile Neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow transplantation* 2000. 211-214.

- 23- Hussein A, Al- Antary Et al. Incidence and risk factors of bacterial infections in children following autologous hematopoietic stem cell transplantation: single center experience from Jordan. *Pediatr transplant* 2016.
- 24- Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:512-520