



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**

**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

***Complicaciones infecciosas durante las fases de preinjerto y postinjerto en los pacientes con patología hematológica, trasplantados con células madre pluripotenciales, en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios durante los años del 2010 a 2013***

Trabajo final de graduación en la especialidad de Infectología

**DRA. NATALIA SOLÍS ROJAS**

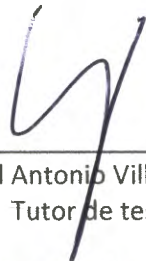
**TUTOR: DR MANUEL ANTONIO VILLALOBOS ZÚÑIGA**

**2015**

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar a la Especialidad de Infectología.

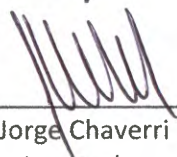
---

Dra. Cecilia Díaz Oreiro  
Decana del Sistema de Estudios de Posgrado




---

Dr. Manuel Antonio Villalobos Zúñiga  
Tutor de tesis



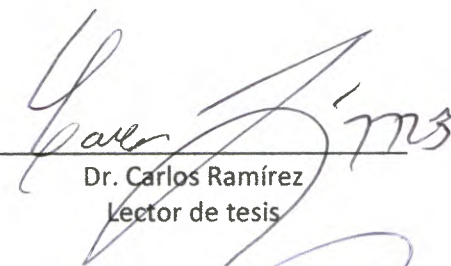
---

Dr. Jorge Chaverri Murillo  
Lector de tesis



---

Dr. Antonio Solano Chinchilla  
Lector de tesis



---

Dr. Carlos Ramírez  
Lector de tesis



---

Dr. Álvaro Avilés Montoya  
Coordinador Nacional del Posgrado de Infectología

## TABLA DE CONTENIDOS

Portada -----	i
Hoja de Aprobación -----	ii
Resumen -----	iv
Lista de cuadros -----	v
Lista de gráficos -----	vii
Introducción -----	1
Antecedentes -----	2
Objetivos -----	11
Materiales y métodos -----	12
Resultados -----	13
Discusión -----	29
Conclusiones -----	36
Recomendaciones -----	39
Bibliografía -----	40
Anexos -----	42

## **RESUMEN**

**Introducción:** La descripción de las complicaciones infecciosas en los pacientes con patología hematológica sometidos a trasplante con células madre puede ayudar a comprender el comportamiento clínico de estos pacientes e identificar poblaciones de mayor riesgo que se beneficiarían de terapias profilácticas y seguimientos más rigurosos y frecuentes. En la realidad nacional, hay carencia de estos estudios, por lo que se planteó la necesidad de realizar un trabajo para determinar las complicaciones infecciosas que se diagnosticaron en las fases de preinjerto, y postinjerto de 12 meses, en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios, de enero de 2010 a diciembre de 2013.

**Materiales y métodos:** Este es un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo. Se estudiaron los pacientes con neoplasia hematológica sometidos a trasplante de células madre de enero de 2010 a diciembre de 2013, en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios. Para obtener la información, se utilizó una hoja de recolección de datos confeccionada por la investigadora principal, y se consignaron las complicaciones de carácter infeccioso en las fases de preinjerto y en los primeros 12 meses del postinjerto. Se incluyeron datos sociodemográficos, la profilaxis antiviral, antiparasitaria y antifúngica y datos serológicos de los pacientes incluidos.

**Resultados:** 61 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Veintiún pacientes recibieron trasplante alogénico (34%) y 40 de tipo autólogo (66%). La duración de la neutropenia y el tiempo de administración de la profilaxis antiviral y antifúngica fueron estadísticamente mayores en los trasplantes alogénicos. En la fase de preinjerto, 50 pacientes desarrollaron algún proceso infeccioso, con 65 infecciones totales. Las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes durante esta etapa. En la fase de postinjerto, los receptores alogénicos fueron los que presentaron mayor número de infecciones, y en esta etapa predominaron la mayoría de reactivaciones por CMV y las terapias anticipadas por *Aspergillus sp.*

**Conclusiones:** Las profilaxis antiviral y antifúngica se indicaron de manera universal. En la fase de preinjerto, las infecciones de etiología bacteriana fueron las más frecuentes, siendo *E. coli*, *Staphylococcus spp* y *K. pneumoniae* los organismos más frecuentes. Por otra parte, las bacteriemias asociadas con catéteres venosos centrales y los síndromes de neutropenia y fiebre fueron los diagnósticos más frecuentes en esta fase. Se identificaron siete síndromes infecciosos en el postinjerto inmediato, predominantemente en el grupo alogénico. El mayor número de reactivaciones por citomegalovirus se documentó en el postinjerto inmediato y, en el caso del *Aspergillus sp.*, en el postinjerto intermedio.

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1	Distribución de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013. -----	13
Cuadro 2	Descripción de las variables demográficas y clínicas estudiadas en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	14
Cuadro 3	Descripción de las variables demográficas y clínicas estudiadas en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	18
Cuadro 4	Descripción de las serologías efectuadas a los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	20
Cuadro 5	Distribución de los episodios de infecciones asociadas al trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013.-----	21
Cuadro 6	Caracterización de los episodios de infecciones asociadas al trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013.-----	22
Cuadro 7	Distribución de los diagnósticos de los episodios de infecciones asociadas con el trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	23
Cuadro 8	Distribución de los agentes causales identificados en los episodios de infecciones asociadas al trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	24

Cuadro 9	Caracterización de las infecciones por Citomegalovirus en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	25
Cuadro 10	Análisis de la asociación del CMV con el tipo de trasplante, utilización de los medicamentos Globulina antitimocítica y fludarabina en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según presencia del Aspergillus y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	26
Cuadro 11	Caracterización de las infecciones por Aspergillus en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	26
Cuadro 12	Comparación de los niveles más altos de galactomanano en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según presencia del aspergillus y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	27
Cuadro 13	Análisis de la asociación del aspergillus con el tipo de trasplante, utilización de los medicamentos GAT y fludarabina en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según presencia del aspergillus y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	28
Cuadro 14	Comparación del promedio de duración de la neutropenia en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según presencia del aspergillus, CMV y tipo de trasplante alogénico. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. -----	28

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 Distribución de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013. ----- 13
- Gráfico 2 Distribución de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según grupo de edad y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. ----- 15
- Gráfico 3 Distribución de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según año del trasplante y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. ----- 16
- Gráfico 4 Comparación de la duración promedio de la neutropenia en días de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. ----- 17
- Gráfico 5 Comparación de la duración promedio de la profilaxis antifúngica en días de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. ----- 19
- Gráfico 6 Comparación de la duración promedio de la profilaxis contra *P. jirovecii*, en días, de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. ----- 20
- Gráfico 7 Distribución de los episodios de infecciones asociadas al trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante y momento de la infección. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013. ----- 21

## INTRODUCCIÓN

### ***Justificación***

En Costa Rica no se ha ejecutado hasta la fecha un estudio destinado a conocer el tipo de infecciones en los pacientes trasplantados con células madre, con la finalidad de implementar estrategias locales para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas.

También se desconoce si los gérmenes comúnmente descritos a nivel internacional son diagnosticados en nuestros pacientes con la misma frecuencia, gravedad y fase del injerto. La información que se derive de este estudio nos permitirá optimizar las estrategias de profilaxis y de diagnóstico e iniciar terapias empíricas oportunamente.

Conocer los factores de riesgo estadísticamente asociados a mayores complicaciones infecciosas ayudará al personal de salud tratante a estar vigilante en las poblaciones de mayor riesgo e implementar estrategias de prevención de infecciones.

### ***Propósito del estudio***

Documentar las complicaciones infecciosas de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células madre, en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios, del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre del 2013.



## ANTECEDENTES

Las células madre pluripotenciales tienen el potencial de convertirse en cualquier tipo de célula; si lo hacen a células sanguíneas, se denominan células madre hematopoyéticas, las cuales tienen la capacidad de transformarse en tres tipos de células sanguíneas: eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Las células madre hematopoyéticas se encuentran en la médula ósea, el torrente sanguíneo o el cordón umbilical. Estas se utilizan para tratar un amplio número de cánceres como leucemia, linfomas, mieloma múltiple, algunos cánceres de testículo o de ovario, el neuroblastoma, tumor de Wilms, entre otros.

De manera general, los trasplantes pueden clasificarse en tres tipos: autólogo, donde el paciente actúa como su propio donante; alogénico, donde el enfermo recibirá las células madre de un donador compatible y, finalmente, de sangre del cordón umbilical.

La quimioterapia previa al trasplante es de tres tipos: mieloablativa, de intensidad reducida y no mieloablativa. Dado que la quimioterapia mieloablativa destruye cualquier tipo de célula cancerosa, así como la médula sana, este tipo de terapia también va a generar mayor riesgo de patología infecciosa.

De acuerdo con el tiempo de realización del trasplante, las infecciones pueden clasificarse en:

1. Fase I, Preinjerto: del acondicionamiento hasta 30 días posteriores al trasplante.
2. Fase II, Postinjerto inmediato: de 30 a 100 días después del trasplante.
3. Fase III, Postinjerto intermedio: de 100 a 365 días después del trasplante.
4. Fase IV, Postinjerto tardío: >1 año después del trasplante.

## **Clasificación de las infecciones según el tiempo de realización del trasplante:**

### ***Fase I: Preinjerto***

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad de etiología infecciosa, durante esta fase, son la presencia de neutropenia, compromiso cutáneo y mucositis; esto genera una disminución en la funcionalidad de la inmunidad innata.<sup>1</sup>

Las infecciones bacterianas corresponden a los agentes más frecuentes durante este período, destacándose las bacterias Gram positivas y Gram negativas aerobias.<sup>2</sup>

Las principales bacterias Gram positivas aisladas son *Staphylococcus* coagulasa negativa, *S. aureus* y *S. viridans*<sup>3</sup> y, en el caso de los Gram negativos, destacan la *Legionella* sp, *P. aeruginosa*, Enterobacterias y *S. maltophilia*.<sup>4</sup>

Las neumonías y las bacteriemias son las dos infecciones de etiología bacteriana más frecuentemente diagnosticadas durante este período.

Las infecciones fúngicas son especialmente importantes en trasplantes alogénicos.

El uso de profilaxis con fluconazol ha reducido la morbilidad y mortalidad de la candidiasis invasiva<sup>5</sup>. *«La profilaxis antifúngica debería darse en **receptores alogénicos**, al principio o justo al final del acondicionamiento (AI), con una duración que aún no está claramente establecida. Raramente se necesita profilaxis anti-Candida en la fase de postinjerto, pero si fuese necesario, posaconazole y voriconazole son las terapias de elección, dada la cobertura antimohos que ofrecen, especialmente si hay datos de enfermedad de injerto vs hospedero, o son trasplantes alogénicos de donador no relacionado o haploidénticos (BI); no se favorece la profilaxis a receptores autólogos (CIII); solo se considera en el contexto de neutropenia severa, regímenes de*

*acondicionamiento intensos, manipulación del injerto o antecedente de uso de fludarabina en los últimos 6 meses antes del trasplante de células madre*".<sup>30</sup>

Se han descrito como factores de riesgo para candidiasis invasiva la neutropenia severa, el uso de antibióticos de amplio espectro, la disfunción orgánica, la lesión mucocutánea y la colonización por *Candida sp.*<sup>6</sup>

Los mohos como *Aspergillus sp*, *Fusarium sp*, zygomycetes y los agentes de la feohifomicosis pueden ocurrir en esta fase.<sup>7</sup> Los factores de riesgo para estas infecciones incluyen el trasplante alogénico, positividad serológica pretrasplante por citomegalovirus y retraso en la realización del injerto.<sup>8</sup>

Las principales manifestaciones clínicas de estos mohos son las pulmonares, seguidas por senos paranasales, sistema nervioso central y piel.

En esta etapa de preinjerto, se diagnostican con mayor frecuencia reactivaciones del virus herpes simple y los virus respiratorios. La tasa de reactivación de los virus herpes simple es mayor al 70% y es comparable entre los trasplantes autólogos y alogénicos.<sup>9</sup>

Las infecciones por el HSV 1 se presentan como mucositis severa y ocasionalmente como esofagitis. Raramente se observan cuadros de traqueobronquitis erosiva, neumonitis, o hepatitis.<sup>10</sup>

La reactivación del VHS-2 en el área genital o perineal conlleva el 10-15% de todas las infecciones por virus herpes.

La profilaxis con aciclovir ha reducido la incidencia de estas infecciones virales.<sup>11</sup>

*"El aciclovir debe iniciarse en el acondicionamiento hasta 1 mes tras realizado el injerto, o hasta el día del injerto o hasta la resolución de la mucositis (AII) y raramente en autólogos, donde se espera mucositis severa (CIII). La recomendación de seguir el aciclovir tras este periodo establecido, sería para la prevención del virus de la varicela zóster en receptores alogénicos seropositivos (IgG+ virus de la varicela zóster) (AII)"*.<sup>30</sup>

Los virus respiratorios más comunes incluyen el virus respiratorio sincicial, parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus e influenza A y B.

### ***Fase II, Postinjerto inmediato***

Los factores de riesgo descritos durante este periodo para el desarrollo de complicaciones infecciosas son la mucositis, la lesión cutánea, la disfunción inmunocelular, la presencia de virus inmunomoduladores, hipoesplenismo y la reducción en la función reticuloendotelial. En los pacientes con trasplante alogénico, la enfermedad de injerto vs hospedero y su terapia condicionan un peor pronóstico.

Las bacterias de especial interés en este periodo son *Legionella pneumophila* y *L. monocytogenes*.<sup>12</sup>

En el caso de los hongos, la aspergilosis invasiva puede presentarse, tanto en receptores alogénicos como en autólogos.

La edad avanzada, la presencia y la gravedad de la enfermedad de injerto vs hospedero, la terapia con corticosteroides, el diagnóstico diferente a la leucemia mieloide crónica, las citopenias y la sobrecarga de hierro son situaciones que conllevan un mayor riesgo de aspergilosis<sup>13</sup> y, en el caso de los mohos, el trasplante de células madre alogénico y la edad avanzada, influyen en la aparición de esta patología en los primeros 40 días del trasplante, y la infección por citomegalovirus y la enfermedad de injerto vs hospedero después de los 40 días.<sup>14</sup>

Menos de 1-2% de las neumonías son causadas por *P. jirovecii*, gracias al uso de profilaxis. “*La profilaxis contra P. jirovecii debe iniciarse con el acondicionamiento hasta 6 meses tras la realización del trasplante alogénico (All), y se extiende por más de 6 meses en pacientes que siguen recibiendo drogas inmunosupresoras*”.<sup>30</sup>

Los pacientes con mayor predisposición a desarrollar un síndrome febril por citomegalovirus son los que presentan serologías negativas por dicho virus antes del trasplante, con donadores seropositivos, tienen alta carga viral, edad

avanzada, enfermedad de injerto vs hospedero aguda, uso de irradiación corporal total para el acondicionamiento e injerto alogénico.<sup>15</sup>

La enfermedad invasiva tisular por citomegalovirus suele presentarse como neumonitis o enteritis, y se describe en la minoría de casos como retinitis, encefalitis, hepatitis y supresión de la médula ósea.<sup>15</sup>

La terapia antiviral anticipada ha reducido en forma significativa la incidencia y afectación sistémica de la enfermedad por citomegalovirus.<sup>16</sup>

La reactivación por el herpes virus humano 6 ha sido documentada en el 40-60% de los receptores, usualmente 3 semanas tras el trasplante. Sin embargo, aún debe determinarse el significado clínico de esta reactivación. Algunos síndromes que se han asociado son la fiebre, la neumonitis intersticial, la encefalitis y la supresión medular.<sup>17</sup>

La administración de anticuerpos monoclonales anti-CD3, y la enfermedad de injerto vs hospedero se han asociado a reactivaciones del virus herpes 6, y se cree que este puede predisponer a otras infecciones virales como el citomegalovirus y el virus Epstein Barr.<sup>18</sup>

Las infecciones primarias y neumonías por el virus de Epstein Barr han sido reportadas un mes después del trasplante. En estos casos se cree que el virus se transmite por el donador seropositivo a un receptor seronegativo.

La reactivación por adenovirus ocurre en más del 80% de los injertos autólogos y alogénicos, pero causa enfermedad diseminada en menos del 2% de los casos.<sup>19</sup>

La enfermedad de injerto vs hospedero constituye el principal determinante para la reactivación del adenovirus. Se han descrito cuatro síndromes clínicos por adenovirus: neumonitis, nefritis, diarrea y cistitis hemorrágica.<sup>19</sup>

Los virus entéricos y respiratorios pueden ocasionar compromiso sistémico, incluso durante este periodo.

En el grupo de los parásitos, la toxoplasmosis se presenta en 5-15% de los receptores alogénicos en regímenes de inmunosupresión intensos o por injertos depletados de células T; en otros tipos de trasplante, la incidencia es inferior al 1%.<sup>20</sup>

Otros parásitos que pueden encontrarse son *Strongyloides stercoralis*, criptosporidiasis y leishmaniasis.

Las micobacterias suelen presentarse por reactivación. Raramente se presentan.

### **Postinjerto intermedio y tardío:**

Las condiciones predisponentes a infección en estas etapas son la enfermedad de injerto vs hospedero y su terapia, y la lesión mucocutánea.

Las bacterias más importantes son las encapsuladas, los *Staphylococcus sp.* y las bacterias Gram negativas como *P. aeruginosa*.<sup>21</sup>

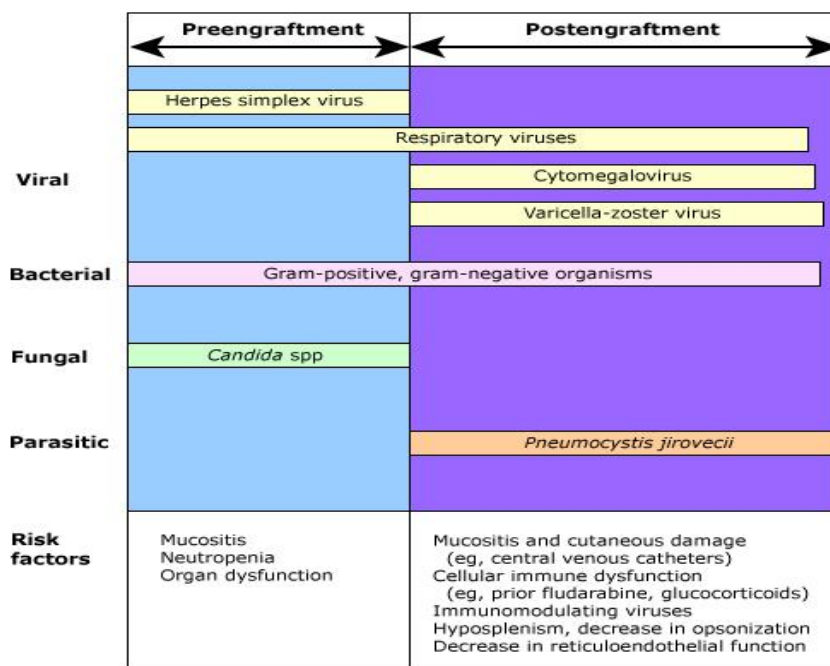
La incidencia de reactivación del virus de la varicela zóster es aproximadamente igual entre receptores autólogos y alogénicos (20-40%). La enfermedad diseminada ocurre con mayor frecuencia en los trasplantados autólogos.<sup>22</sup>

La reactivación del virus de la varicela zóster es más frecuente en pacientes con terapia antirrechazo intensa (irradiación pretrasplante, y uso de globulina antitímocítica postrasplante) y presencia de cáncer hematológico diferente a la leucemia mieloide crónica.<sup>23</sup> El aciclovir reduce el riesgo de infección por virus de la varicela zóster tras el trasplante alogénico de células madre.

El virus de Epstein Barr puede ocasionar un síndrome viral no específico que consiste en fiebre, neutropenia, leucoplasia vellosa oral, anemia aplásica, meningoencefalitis y desórdenes linfoproliferativos postrasplante.<sup>24</sup>

Los desórdenes linfoproliferativos sobrevienen debido al fallo en la vigilancia inmunológica por los linfocitos T infectados por el virus Epstein Barr. La incidencia de estos síndromes varía de 1% a 18% en pacientes de alto riesgo, caracterizados por ser receptores alogénicos, con injertos depletados de células T, que han

recibido altas dosis de globulina antitimocítica o anticuerpos monoclonales anticélulas T y enfermedad de injerto vs hospedero crónica.<sup>25</sup>



**Figura 1.** Infecciones esperadas según la etapa del trasplante de células precursoras hematopoyéticas. Adaptación de la fuente: Tomblyn M, Chiller T, Hermann E, et al. *Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective*. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143.

Se han publicado varios estudios en relación con las complicaciones infecciosas en el contexto de pacientes trasplantados con precursores hematopoyéticos; entre ellos, el de Kumar et al.<sup>26</sup>, quienes demostraron que los pacientes en la fase de postinjerto tardío tenían cinco veces más riesgo que la población no trasplantada, de desarrollar sepsis severa. Demostraron que los pacientes con injertos autólogos y los que no desarrollaron enfermedad de injerto vs hospedero tenían mejor pronóstico.

*Kikuchi et al.*<sup>27</sup> trataron de establecer los factores de riesgo de bacteriemia durante la fase de preinjerto y postinjerto en pacientes trasplantados con células madre, de junio de 2006 a diciembre de 2013. Encontraron que en la fase de preinjerto se reportó bacteriemia en 38.9% de los pacientes y 17.2% en el periodo de

postinjerto. En ambas fases, las bacterias más frecuentemente aisladas fueron los cocos Gram positivos (67.4% en el preinjerto y 84.1% en el postinjerto), seguido de los bacilos Gram negativos (28.3% en el preinjerto y 11,4% en el postinjerto) y, en tercer lugar, de los hongos. Los cocos Gram positivos aislados en mayor número fueron *Staphylococcus coagulasa* negativos y, en el caso de los bacilos Gram negativos, fueron *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se determinó que el único factor asociado con bacteriemia, en el periodo de preinjerto, fue el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la neoplasia hematológica y la realización del trasplante ( $\geq 261$  días), sin evidenciarse condiciones estadísticamente significativas asociadas con bacteriemia en el postinjerto.

Otro estudio logró determinar que los principales factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia en la fase preinjerto fueron el diagnóstico de leucemia mieloide aguda y crónica, individuos mayores de 18 años y, en el periodo de postinjerto, fueron la enfermedad de injerto vs hospedero, neutropenia y disfunción hepática y renal.<sup>28</sup>

En el estudio de Afessa *et al.*<sup>29</sup>, se demostró que las principales complicaciones que comprometían la sobrevida de los pacientes eran aquellas que involucraban el parénquima pulmonar. Además, determinaron que en la fase de preinjerto los patógenos identificados con mayor frecuencia fueron las bacterias, la *Candida sp*, y, en el caso de que la neutropenia persistiera, el *Aspergillus sp*. En el periodo de postinjerto temprano, los más importantes fueron el citomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci*, y *Aspergillus sp*, y en el postinjerto tardío, el citomegalovirus, las bacterias encapsuladas y los virus respiratorios. Otras complicaciones de alta mortalidad fueron la lesión pulmonar aguda y la hemorragia alveolar, las cuales suelen ocurrir, tanto en el trasplante autólogo como en el alogénico y en el postinjerto temprano.

En cuanto a estudios de índole nacional, no se han realizado investigaciones que involucren exclusivamente pacientes trasplantados de células madre y sus complicaciones infecciosas. El estudio *Epidemiología y microbiología en los*



*pacientes con fiebre y neutropenia en la Leucemia Aguda, durante el periodo de enero del 2012 a diciembre del 2013 en el Hospital San Juan de Dios, del Dr. Juan Diego Méndez Rodríguez, se encontró que los principales aislamientos microbiológicos fueron cocos Gram positivos; sin embargo, no se incluyeron pacientes trasplantados de células madre.*

El presente estudio busca determinar las complicaciones infecciosas que se diagnosticaron en la fase de preinjerto y postinjerto de 12 meses, en los pacientes con patología hematológica sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios, desde el 01 de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2013.

## OBJETIVOS

### ***Objetivo general***

Determinar las complicaciones infecciosas que se diagnosticaron en la fase de preinjerto, y postinjerto de 12 meses, en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios, desde el 01 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2013.

### ***Objetivos específicos***

Caracterizar clínicamente a la población en estudio.

Establecer la incidencia de los diferentes tipos de infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias asociadas con el trasplante de células madre durante el periodo del estudio.

Determinar cuáles condiciones clínicas y terapéuticas se asociaron con mayor número de infecciones.

Estimar el tiempo aproximado después del trasplante, en el que se presentaron los diferentes episodios infecciosos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo.

Se realizó una revisión de expedientes de los pacientes incluidos en las bases de datos del Servicio de Hematología, cuyos trasplantes de células madre fueron realizados entre enero de 2010 y diciembre de 2013.

Una vez establecida la población a estudiar, se procedió al llenado de la hoja de recolección de datos, se consignaron las características clínicas de cada paciente, los regímenes de acondicionamiento, las estrategias de profilaxis, las serologías virales pretrasplante y las complicaciones infecciosas de cualquier índole en las fases de preinjerto y postinjerto de 12 meses.

### ***Análisis estadístico***

El análisis estadístico se efectuó de la siguiente manera: para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión; la comparación de los promedios se efectuó con análisis de varianza (ANOVA) y se estableció un nivel de significancia de 0,05. Las variables cualitativas se describieron por medio de distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Se analizaron los posibles factores asociados con la presencia de citomegalovirus y *Aspergillus*, empleando para esto el cálculo de odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, así como pruebas de chi cuadrado para establecer el valor de p. Una vez que se obtuvieron los cálculos, se procedió a expresarlos por medio de cuadros y gráficos que facilitarían su comprensión.

Para la realización del análisis estadístico se utilizaron los siguientes programas de cómputo: Microsoft Office Excel versión 2013 y SPSS versión 18.

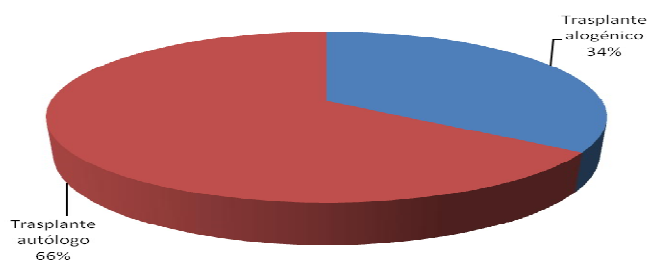
## RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 61 pacientes con diagnóstico de enfermedad hematológica que fueron trasplantados con células madre pluripotenciales, entre enero de 2010 y diciembre de 2013, en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios. Veintiún pacientes recibieron trasplante alogénico (34%) y 40 de tipo autólogo (66%) (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Distribución de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

Tipo de trasplante	n	%
Trasplante alogénico	21	34%
Haploidéntico	12	20%
HLA Idéntico	8	13%
Sin especificar	1	1%
Trasplante autólogo	40	66%
Total	61	100%

**Gráfico 1.** Distribución de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.



Treinta y ocho pacientes correspondieron al género masculino y 23 al género femenino. El 34% de los pacientes eran menores de 30 años, el 25% se ubicaban entre los 50-59 años, el 18% entre los 30-39 años, el 13% entre los 40-49 años y el 10% por encima de los 60 años. (Cuadro 2). En cuanto a la distribución del tipo

de trasplante según la edad, el 62% de los injertos alogénicos se realizaron en menores de 30 años, 19% en pacientes entre 30 y 39 años, 14% entre 40 y 49 años y 5% entre 50 y 59 años. En el caso de los trasplantes autólogos, 20% se ejecutaron en menores de 30 años, 18% en personas de entre 30 y 39 años, 13% entre 40 y 49 años, 35% entre los 50 y 59 años y 15% en mayores de 60 años (Gráfico 2).

Cuadro 2. Descripción de las variables demográficas y clínicas estudiadas en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

Variable	Trasplante alogénico (n=21)		Trasplante autólogo (n=40)		Total (n=61)		Valor de p*
	n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>							
Femenino	9	43%	14	35%	23	38%	
Masculino	12	57%	26	65%	38	62%	
<b>Grupo de edad</b>							
< 30 años	13	62%	8	20%	21	34%	
30 a 39 años	4	19%	7	18%	11	18%	
40 a 49 años	3	14%	5	13%	8	13%	
50 a 59 años	1	5%	14	35%	15	25%	
≥ 60 años	0	0%	6	15%	6	10%	
<b>Año del trasplante</b>							
2010	5	24%	4	10%	9	15%	
2011	7	33%	5	13%	12	20%	
2012	8	38%	14	35%	22	36%	
2013	1	5%	17	43%	18	30%	
<b>Patología hematológica</b>							
Mieloma Múltiple	0	0%	17	43%	17	28%	
LNH	2	10%	13	33%	12	25%	
LH	1	5%	9	23%	10	16%	
LLA-B	7	33%	0	0%	7	11%	
LMA	6	29%	0	0%	6	9%	
Plasmocitoma múltiple	0	0%	1	3%	1	2%	
LMC	1	5%	0	0%	1	2%	
Anemia aplásica	4	19%	0	0%	1	7%	
<b>Comorbilidades</b>							
Diabetes mellitus	1	5%	1	3%	2	3%	
Hipertensión arterial	0	0%	3	8%	3	5%	
Neumopatías	1	5%	0	0%	1	2%	

Variable	Trasplante alogénico (n=21)		Trasplante autólogo (n=40)		Total (n=61)		Valor de p*
	n	%	n	%	n	%	
Tabaquismo	0	0%	2	5%	2	3%	
<b>Neutropenia</b>							
Día promedio de inicio	1,3	(-1,4 - 4,0)	2,2	(1,2 - 3,3)	1,9	(0,8 - 3,0)	0,415
Día promedio de recuperación	14,9	(12,7 - 17,1)	10,6	(8,9 - 12,2)	12,1	(10,6 - 13,5)	0,003
Promedio de duración (días)	13,6	(10,6 - 16,7)	8,3	(6,8 - 9,9)	10,2	(8,6 - 11,7)	0,001
<b>Medicamentos utilizados</b>							
Ciclofosfamida	14	67%	14	35%	28	46%	
Etoposido (VP-16)	0	0%	21	53%	21	34%	
Melfalán	0	0%	18	45%	18	30%	
Carmustina	0	0%	13	33%	13	21%	
GAT	10	48%	0	0%	10	16%	
Fludarabina	9	43%	0	0%	9	15%	
Vincristina	0	0%	7	18%	7	11%	
Busulfan	7	33%	0	0%	7	11%	
Metotrexate	4	19%	0	0%	4	7%	
Tacrolimus	3	14%	0	0%	3	5%	
Carboplatino	0	0%	2	5%	2	3%	
Rituximab	1	5%	0	0%	1	2%	
Micofenolato	1	5%	0	0%	1	2%	
Ifosfamida	0	0%	1	3%	1	2%	

\*Valor de p de la comparación de promedios por medio de ANOVA.

Gráfico 2. Distribución de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según grupo de edad y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

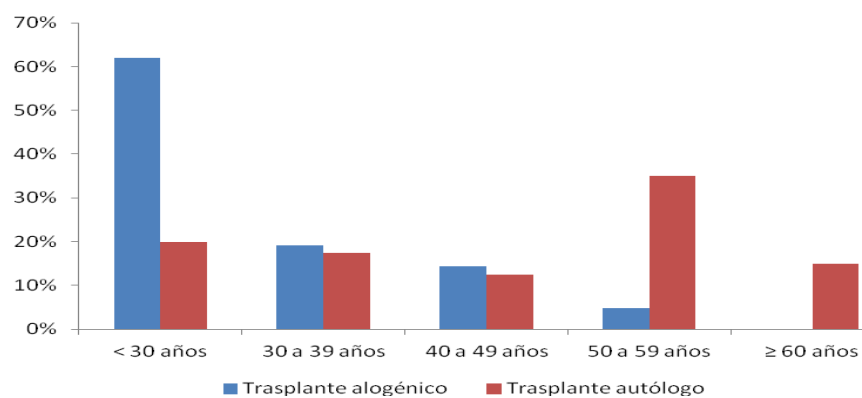
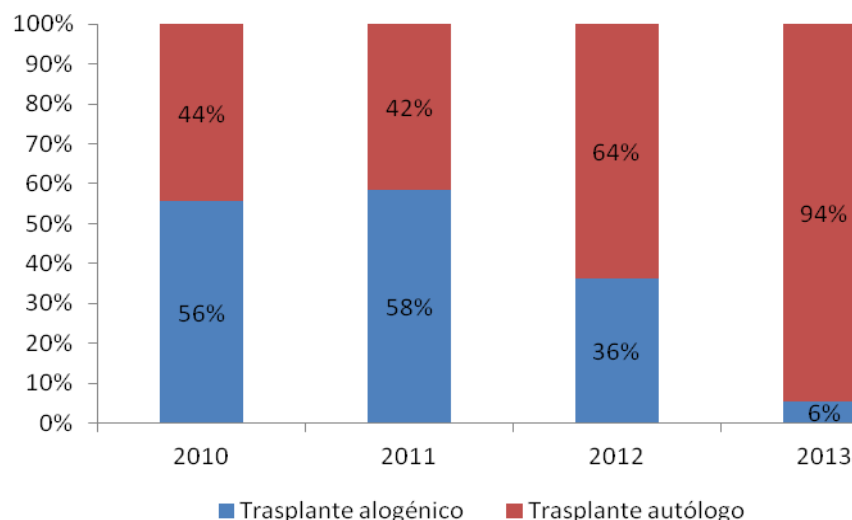


Gráfico 3. Distribución de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según año del trasplante y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 201 Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

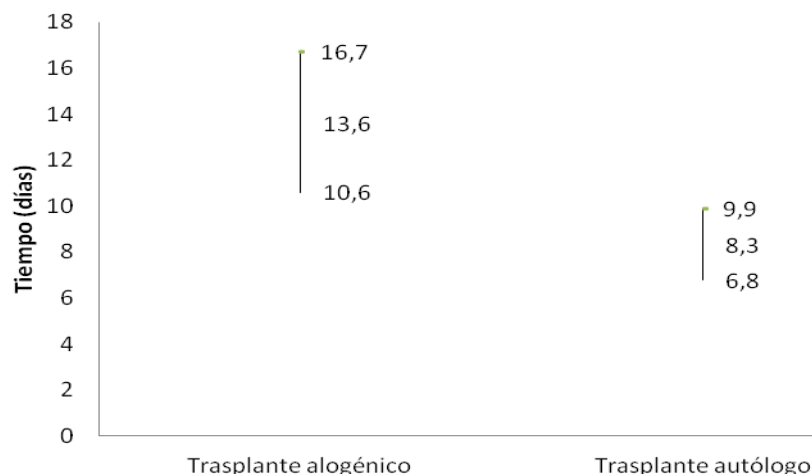


Las principales patologías hematológicas registradas en el estudio fueron: mieloma múltiple, 17 pacientes; linfomas no Hodgkin, 15; linfomas de Hodgkin, 10; leucemias linfoides agudas, siete; leucemias mieloides agudas, seis; anemias aplásicas, cuatro; leucemias mieloides crónicas, 1 y plasmocitoma múltiple, un paciente. (Cuadro 2)

Los trasplantes alogénicos se realizaron en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y leucemia mielocítica crónica, y trasplantes autólogos en pacientes con mieloma múltiple y linfomas.

En el caso de los trasplantes alogénicos, el día promedio de inicio de la neutropenia fue al 1,3 tras el trasplante, y el promedio de la duración fue de 13,6 días. En los autólogos, el día promedio de inicio fue al 2,2 y la duración promedio fue de 8,3 días. (Gráfico 4, cuadro 2).

Gráfico 4. Comparación de la duración promedio de la neutropenia en días de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.



En 2010, el 56% de los trasplantes fueron alogénicos; en 2011, el 58%; en 2012, el 36% y en 2013 se redujeron al 6%. Concomitantemente, los trasplantes autólogos fueron 44% en 2010, 42% en 2011, 64% en 2012 y 94% en 2013.

En cuanto a las profilaxis implementadas, en el caso de la profilaxis antifúngica, se utilizó profilaxis primaria en 93% de los casos, 5% de profilaxis secundaria y en 2% no se consideró ningún tipo de profilaxis. En 92% de los pacientes, se empleó fluconazol como profilaxis primaria; en el caso del voriconazol e itraconazol fueron usados únicamente como profilaxis secundaria. La duración promedio de la profilaxis fue de 2,4 meses, en los receptores alogénicos, la duración promedio fue de 5,8 meses y se redujo a 2,4 meses en los receptores autólogos. (Cuadro 3)

En la prevención de la reactivación viral, 100% de los pacientes recibieron profilaxis, solo a un paciente se le prescribió valganciclovir para profilaxis secundaria; el resto de los pacientes recibieron aciclovir como parte de su profilaxis primaria, y administrándose en promedio durante 3 meses; en los injertos alogénicos, la duración promedio fue de 5,4 meses y de 2,3 meses en los autólogos.



En cuanto a la profilaxis para *P. jirovecii*, en un caso se utilizó dapsona por reacción de hipersensibilidad al TMP/SMX; en el resto de los pacientes TMP/SMX fue el antibiótico de elección y solo un paciente, en el grupo de los trasplantes alogénicos, no recibió ningún tipo de profilaxis. La duración promedio de la profilaxis fue de 3,5 meses; en los trasplantados autólogos, la duración fue de 2,4 meses y en los alogénicos, de 6,1 meses.

Cuadro 3. Descripción de las variables clínicas estudiadas en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

Variable	Trasplante alogénico (n=21)		Trasplante autólogo (n=40)		Total (n=61)		Valor de p*
	n	%	n	%	n	%	
<b>Profilaxis antifúngica (fase de inicio)</b>							
Pre-acondicionamiento	4	19%	11	28%	15	25%	
Acondicionamiento	14	67%	26	65%	40	66%	
Post-acondicionamiento	1	5%	1	3%	2	3%	
Profilaxis secundaria	2	10%	1	3%	3	5%	
Sin profilaxis	0	0%	1	3%	1	2%	
<b>Medicamentos utilizados</b>							
Fluconazol	19	90%	37	93%	56	92%	
Voriconazol	2	10%	0	0%	2	3%	
Itraconazol	0	0%	1	3%	1	2%	
Caspofungina	0	0%	1	3%	1	2%	
<b>Duración promedio de la profilaxis (IC95%)</b>	5,8	(3,4 - 8,1)	1,2	(1,0 - 1,4)	2,4	(1,6 - 3,2)	< 0,0001
<b>Profilaxis antiviral (fase de inicio)</b>							
Pre-acondicionamiento	4	19%	12	30%	16	26%	
Acondicionamiento	15	71%	27	68%	42	69%	
Post-acondicionamiento	1	5%	1	3%	2	3%	
Profilaxis secundaria	1	5%	0	0%	1	2%	
<b>Medicamentos utilizados</b>							
Aciclovir	20	95%	40	100%	60	98%	
Valganciclovir	1	5%	0	0%	1	2%	
<b>Duración promedio de la profilaxis (IC95%)</b>	5,4	(2,5 - 8,3)	2,3	(1,7 - 2,9)	3,0	(2,2 - 3,8)	0,0049
<b>Profilaxis contra <i>P. jirovecii</i> (fase de inicio)</b>							

Variable	Trasplante alogénico (n=21)		Trasplante autólogo (n=40)		Total (n=61)		Valor de p*
	n	%	n	%	n	%	
Preacondicionamiento	4	19%	11	28%	15	25%	
Acondicionamiento	15	71%	28	70%	43	70%	
Postacondicionamiento	1	5%	1	3%	2	3%	
Sin profilaxis	1	5%	0	0%	1	2%	
<b>Duración promedio de la profilaxis (IC95%)</b>	6,1	(4,2 - 8,1)	2,4	(1,6 - 3,3)	3,5	(2,6 - 4,4)	0,0001

\*Valor de p de la comparación de promedios por medio de ANOVA.

Gráfico 5. Comparación de la duración promedio de la profilaxis antifúngica en días de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

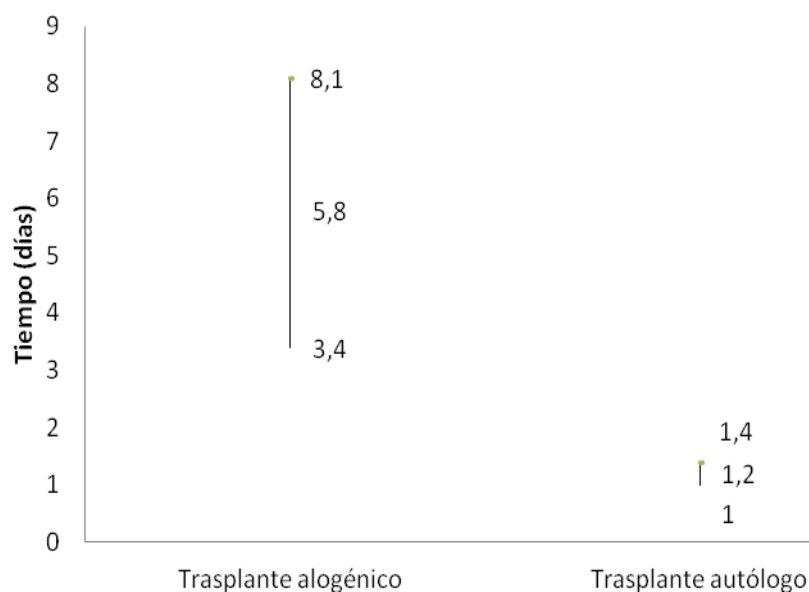
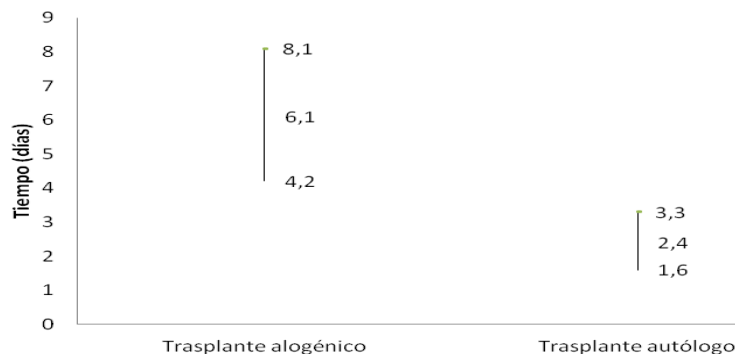


Gráfico 6. Comparación de la duración promedio de la profilaxis contra *P. jirovecii*, en días, de los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.



A 17 pacientes se les envió estudios serológicos antes del trasplante, cuya positividad se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 4. Descripción de las serologías efectuadas a los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

Serologías por virus y otros gérmenes	Trasplante alogénico (n=21)		Trasplante autólogo (n=40)		Total (n=61)	
	n	%	n	%	n	%
IgM CMV	0	0%	0	0%	0	0%
IgG CMV	1	5%	5	13%	6	10%
IgG VHS 1	0	0%	0	0%	0	0%
IgG VHS 2	0	0%	0	0%	0	0%
IgG VEB	0	0%	1	3%	1	2%
Ig M Toxoplasmosis	1	5%	0	0%	1	2%
IgG Toxoplasmosis	1	5%	0	0%	1	2%
Ig G T. cruzi	1	5%	0	0%	1	2%
HLTV	0	0%	0	0%	0	0%
VHB	0	0%	0	0%	0	0%
VHC	0	0%	0	0%	0	0%

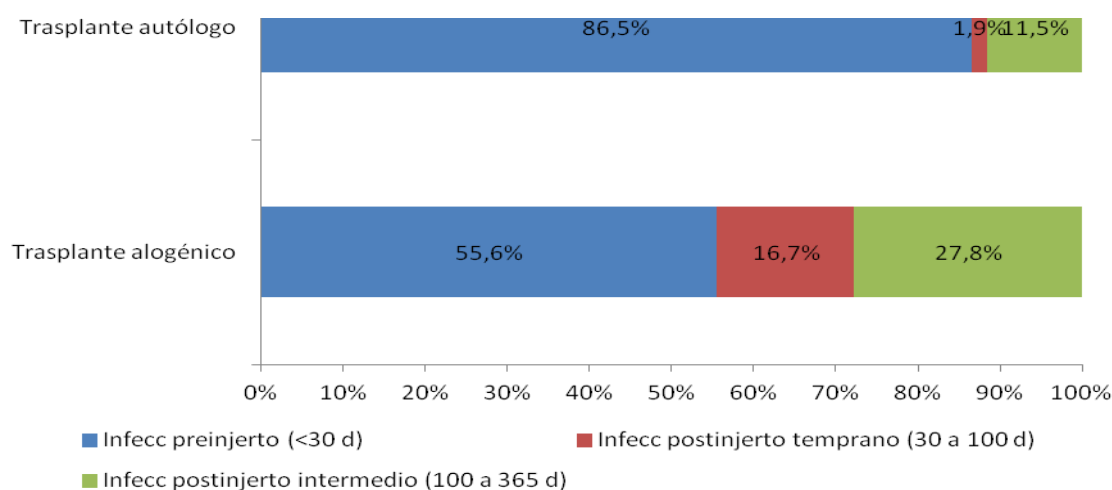
Sesenta y cinco infecciones se diagnosticaron en la fase de preinjerto, 7 en el postinjerto temprano y 16 en el postinjerto intermedio (no se incluyen los síndromes febriles por CMV o *Aspergillus sp*).

En el grupo alogénico, en la fase de preinjerto se documentaron 20 infecciones, en el postinjerto temprano 6, y en el postinjerto intermedio 10. En los trasplantes autólogos, 45 infecciones se diagnosticaron en la fase de preinjerto, 1 en el postinjerto temprano y 6 en el postinjerto intermedio. (Cuadro 5)

Cuadro 5. Distribución de los episodios de infecciones asociadas al trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

Infecciones asociadas trasplante (# episodios)	Trasplante alogénico		Trasplante autólogo		Total	
	n	%	n	%	N	%
Infec preinjerto (<30 d)	20	31%	45	69%	65	100%
Infec postinjerto temprano (30 a 100 d)	6	86%	1	14%	7	100%
Infec postinjerto intermedio (100 a 365 d)	10	63%	6	38%	16	100%
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>41%</b>	<b>52</b>	<b>59%</b>	<b>88</b>	<b>100%</b>

Gráfico 7. Distribución de los episodios de infecciones asociadas al trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según tipo de trasplante y momento de la infección. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.



En promedio, el diagnóstico de algún proceso infeccioso en la fase de preinjerto después del día 3 del trasplante; en la fase de postinjerto temprano, al día 57, y en el postinjerto intermedio, al día 202. (Cuadro 6).

Cuadro 6. Caracterización de los episodios de infecciones asociadas al trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

<b>Variable</b>	<b>Trasplante allogénico</b>	<b>Trasplante autólogo</b>	<b>Total</b>
<b><i>Tiempo promedio al primer episodio en relación con el trasplante</i></b>			
Infecciones preinjerto (<30 d)	3,0	3,0	3,0
Infecciones postinjerto temprano (30 a 100 d)	51,2	90,0	57,7
Infecciones postinjerto intermedio (100 a 365 d)	200,4	214,0	202,7

Durante la fase de preinjerto, se diagnosticaron 25 cuadros de neutropenia y fiebre, 14 bacteriemias asociadas con el catéter venoso central, 6 enfermedades diarreicas agudas, 6 síndromes de sepsis, 5 infecciones de tejidos blandos, 4 bacteriemias primarias, 2 infecciones del tracto urinario, 2 neumonías nosocomiales y 1 infección de la vía respiratoria superior. En el postinjerto temprano, se documentaron 3 neumonías nosocomiales, 2 bacteriemias, 1 absceso perianal y 1 infección del tracto urinario; y en el postinjerto intermedio, 3 neumonías nosocomiales, 4 infecciones de vías respiratorias superiores, 2 bacteriemias primarias, 2 neutropenias y fiebres, 2 cuadros clínicos compatibles con virus de la varicela zóster, 1 bacteriemia asociada con el catéter venoso central, 1 síndrome de sepsis y 1 candidemia. (Cuadro 7)

Cuadro 7. Distribución de los diagnósticos de los episodios de infecciones asociadas con el trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

<b>Diagnósticos de las infecciones asociadas al trasplante</b>	<b>Trasplante alogénico</b>	<b>Trasplante autólogo</b>	<b>Total</b>
<b><i>Infecciones preinjerto (&lt;30 d)</i></b>	<b>20</b>	<b>45</b>	<b>65</b>
Neutropenia y fiebre	10	15	25
Bacteriemia asociada al CVC	4	10	14
EDA	2	4	6
Síndrome de sepsis	2	4	6
Bacteriemia primarias	0	4	4
ITU	1	1	2
Neumonía nosocomial	1	1	2
IVRS	0	1	1
Infección de tejidos blandos	0	5	5
<b><i>Infec postinjerto temprano (30 a 100 d)</i></b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>7</b>
Bacteriemia	2	0	2
Absceso perianal	0	1	1
ITU	1	0	1
Neumonía Nosocomial	3	0	3
<b><i>Infec postinjerto intermedio (100 a 365 d)</i></b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>16</b>
Neumonía (2 comunitarias/1 nosocomial)	2	1	3
Bacteriemia	1	1	2
Neutropenia y fiebre	1	1	2
IVRS	4	0	4
Candidemia	0	1	1
Sepsis	1	0	1
Virus de la varicela zóster	0	2	2
Bacteriemia asoc al CVC	1	0	1

En el cuadro 8 se representan los aislamientos microbiológicos obtenidos. En la fase de preinjerto, se identificaron 23 aislamientos. En el postinjerto temprano hubo 4 aislamientos, todos identificados en el grupo de los alogénicos, y en el postinjerto intermedio, 3 aislamientos.

Cuadro 8. Distribución de los agentes causales identificados en los episodios de infecciones asociadas al trasplante en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

<b>Agentes causales identificados</b>	<b>Trasplante alogénico</b>	<b>Trasplante autólogo</b>	<b>Total</b>
<b><i>Infecciones preinjerto (&lt;30 d)</i></b>	<b>20</b>	<b>45</b>	<b>65</b>
<i>E. coli</i>	2	5	7
<i>S. aureus</i>	1	3	4
<i>K. pneumoniae</i>	1	3	4
<i>Salmonella sp</i>	1	0	1
<i>Fusarium sp</i>	0	1	1
SCN	1	5	6
Sin especificar	15*	31*	46
<b><i>Infecciones postinjerto temprano (30 a 100 d)</i></b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>7</b>
<i>E. cloacae</i>	1	0	1
<i>E. coli</i>	1	0	1
SCN	1	0	1
<i>Salmonella sp</i>	1	0	1
Sin especificar	2	1	3
<b><i>Infecciones postinjerto intermedio (100 a 365 d)</i></b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>16</b>
<i>C. parapsilosis</i>	0	1	1
<i>E. coli</i>	1	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1
Sin especificar	8	5	13

\*Se documentaron pacientes con hasta dos aislamientos microbiológicos.

En el contexto del citomegalovirus, este se identificó en 9 receptores alogénicos y 2 en los autólogos. En dos ocasiones, la terapia se inició empíricamente y en 9 pacientes como terapia anticipada. Solo en uno de los pacientes no se utilizó valganciclovir, sino aciclovir. La carga viral promedio de CMV a partir de la cual se inició tratamiento fue de 248,926 copias/mL, siendo de 2,493 copias/mL el promedio en los autólogos y 310,534 copias/mL en los alogénicos. El día promedio del diagnóstico fue al +42, siendo en los autólogos al día +23 el promedio y, el de los alogénicos, al día +46 (Cuadro 9).

La duración de la terapia antiviral de inducción fue de 21 días, y el promedio de la duración en la fase de mantenimiento fue de 64,7 días en los receptores alogénicos y 98 días en los autólogos. En los pacientes con injertos alogénicos, el

promedio de días de tratamiento hasta conseguir la indetectabilidad de la carga viral fue de 39 días. (Cuadro 9)

Cuadro 9. Caracterización de las infecciones por citomegalovirus en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

Variable	Trasplante alogénico	Trasplante autólogo	Total
<b>Presencia del CMV</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>11</b>
Promedio días de diagnóstico postinjerto	46,6	23,0	42,3
Terapia anticipada	8	1	9
Tratamiento empírico	1	1	2
Tratamiento profiláctico	1	0	1
Promedio de carga viral inicial (copias/mL)	310, 534	2, 493	248, 926
Promedio de tiempo de Tx hasta indetectabilidad (días)	39	-	39
<b>Medicamentos</b>			
Aciclovir	1	0	1
Valganciclovir	8	2	10
Promedio de duración de inducción (días)	21,5	21,0	21,4
Promedio de duración de mantenimiento (días)	64,7	98,0	73,0
Promedio de días totales	70,0	119,0	79,8
Promedio de CV enviadas	6,7	2,4	4,7

En el grupo de los alogénicos, nueve pacientes presentaron reactivación por CMV y dos en los autólogos.

De los diez pacientes que recibieron globulina antitimocítica, cuatro desarrollaron viremias por citomegalovirus y, de los diez pacientes a los que se les indicó fludarabina, cuatro tuvieron cargas virales detectables por citomegalovirus.



Cuadro 10. Análisis de la asociación del CMV con el tipo de trasplante, utilización de los medicamentos Globulina antitimocítica y fludarabina en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según presencia del Aspergillus y tipo de trasplante.

Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. Desde el 01 de enero del 2010 – 31 de diciembre del 2013.

Variable	CMV		OR	IC95%	Valor de p
	Ausente	Presente			
<b>Trasplante</b>					
Autólogo	38	2			
Alogénico	12	9	14,3	2,3	112,1
<b>Uso de GAT</b>					
No	42	6			
Sí	6	4	4,7	0,8	27,9
<b>Uso de Fludarabina</b>					
No	43	6			
Sí	5	4	5,7	0,9	36,5

Se identificó aspergilosis en 10 pacientes, 9 en los alogénicos y 1 en los autólogos; el día promedio del diagnóstico fue al +117. En 9 pacientes la decisión de inicio del tratamiento fue realizada de forma anticipada y en uno empíricamente (Cuadro 11). El galactomanano promedio con el que se decidió iniciar la terapia fue de 0,654.

Cuadro 11. Caracterización de las infecciones por Aspergillus en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según momento de la infección y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013

Variable	Trasplante alogénico	Trasplante autólogo	Total
<b>Presencia de aspergillus</b>	9	1	10
Promedio días de diagnóstico postinjerto	108,6	201,0	117,8
Terapia anticipada	8	1	9
Tratamiento empírico	1	0	1
Tratamiento profiláctico	0	0	0
Promedio de galactomanano inicial	0,656	0,635	0,654
Promedio de galactomanano más alto	1,073	0,635	1,030
Promedio de duración del tx (días)	66,8	150,0	75,1
<b>Medicamentos</b>			
Capofungina / Itraconazol	1	0	1

Caspofungina / Voriconazol	2	0	2
Itraconazol	1	0	1
Itraconazol / Caspofungina / Voriconazol	1	0	1
Voriconazol	2	1	3
Voriconazol / Itraconazol	2	0	2

Varias terapias antifúngicas fueron implementadas, como voriconazol, caspofungina e itraconazol; nunca se utilizaron como terapia combinada; siempre se utilizó un único agente durante todo el régimen o se realizaron cambios de acuerdo con la disponibilidad de los productos.

El valor de galactomanano más alto en los receptores alogénicos con diagnóstico de *Aspergillus sp* fue de 1,073 y sin diagnóstico fue de 1,347 y, en el caso de los receptores autólogos con diagnóstico de *Aspergillus sp*, su galactomanano más alto fue 0,635 y, sin diagnóstico, fue de 0,957. (Cuadro 12)

Cuadro 12. Comparación de los niveles más altos de galactomanano en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según presencia del aspergillus y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013

	<b>Trasplante alogénico</b>	<b>Trasplante autólogo</b>	<b>Total</b>
Sin aspergillus	1,347	0,957	1,144
Con aspergillus	1,073	0,635	1,030
Total	1,224	0,932	1,109

Entre los diez pacientes que recibieron fludarabina, a cinco se les diagnosticó aspergillosis y, de los 10 a los que se les administró globulina antitimocítica, seis presentaron este hongo filamentoso. (Cuadro 13)

Cuadro 13. Análisis de la asociación del aspergillus con el tipo de trasplante, utilización de los medicamentos GAT y fludarabina en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según presencia del aspergillus y tipo de trasplante. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013

Variable	Aspergillus		OR	IC95%	Valor de p
	Ausente	Presente			
<b>Trasplante</b>					
Autólogo	39	1			
Alogénico	12	9	29,3	3,1 682,3	< 0,001
<b>Uso de GAT</b>					
No	44	4			
Sí	4	6	16,5	2,6 122,2	< 0,001
<b>Uso de Fludarabina</b>					
No	44	5			
Sí	4	5	11	1,8 77,0	0,001

La duración de la neutropenia en los pacientes que tuvieron reactivación del citomegalovirus fue de 11,7 días y 13,7 días en los que no lo reactivaron. En el caso de los individuos con diagnóstico de *Aspergillus sp*, la neutropenia duró 14,3 días. (Cuadro 14)

Cuadro 14. Comparación del promedio de duración de la neutropenia en los pacientes con neoplasia hematológica, trasplantados con células hematopoyéticas, según presencia del aspergillus, CMV y tipo de trasplante alogénico. Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios. 2010 – 2013

Variable	Promedio	IC95%	Valor de p
<b>CMV</b>			
Ausente	11,7	10,1 13,4	0,315
Presente	13,7	11,9 15,4	
<b>Aspergillus</b>			
Ausente	11,7	10,2 13,2	0,201
Presente	14,3	9,2 19,3	
<b>Tipo de trasplante alogénico</b>			
Haploidéntico	16,1	12,1 20,2	0,410
HLA idéntico	14,2	10,8 17,6	

## DISCUSIÓN

La distribución de los trasplantes alogénicos se ubicó mayoritariamente en la población joven; así, más del 50% de dichos trasplantes se realizó en menores de 30 años, lo cual es esperable, dadas las patologías hematológicas más prevalentes en este grupo etario y su ausencia de comorbilidades, condiciones que los hace mejores candidatos a este tipo de trasplante.

Conforme avanzamos en el año de trasplante, aumentó la proporción de receptores autólogos, siendo máxima en el 2013, debido a que la patología hematológica que determinó el requerimiento del trasplante en todos los pacientes en el 2013, fue el mieloma múltiple, condición que los hace candidatos a trasplantes autólogos.

Según la literatura internacional, la duración de la neutropenia después del trasplante hematopoyético, oscila entre 14 y 21 días, dependiendo del origen del injerto (médula ósea o de células madre de sangre periférica) y la intensidad de la quimioterapia mieloablativa. Dado este último factor, es de esperar que la recuperación de los granulocitos de los trasplantes alogénicos sea más tardía, lo cual se demuestra en nuestro estudio, en donde hay una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la recuperación granulocítica entre los injertos alogénicos vs los autólogos ( $p=0,001$ ) (Cuadro 3, Gráfico 4).

Según las recomendaciones de la IDSA (Infectious Diseases Society of America), *“la profilaxis antiviral con aciclovir debe iniciarse en el acondicionamiento hasta 1 mes tras realizado el injerto o hasta la resolución de la mucositis (AII).”* La recomendación de seguir el aciclovir tras este periodo establecido, sería para la prevención del virus de la varicela zóster, especialmente en el grupo de alogénicos seropositivos (IgG+ VVZ) (AII).<sup>30</sup> Como se evidencia en el cuadro 3 y 4, en pocos pacientes se logró recolectar la información del estatus serológico, y se administró profilaxis universal. En la mayoría de los casos (69%), se inició la profilaxis en el acondicionamiento como está establecido, pero la duración fue de 3 meses en promedio, lo cual es muy discutible y difícil de interpretar, dado que no contamos

con información del serostatus de los pacientes antes del trasplante. Se documentó una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la profilaxis entre el grupo de receptores alogénicos vs autólogos ( $p=0,0049$ ); probablemente, los médicos tratantes decidieron prolongar la terapéutica en los alogénicos, dado que se espera que este grupo sea el de mayor riesgo; sin embargo, no hay evidencia que sustente esta práctica clínica. (Cuadro 4)

En el caso de la profilaxis antifúngica, está indicada su administración en **receptores alogénicos**. *“El fluconazol debe iniciarse con el acondicionamiento (A1), con una duración que aún no está claramente establecida. Si se requiriese profilaxis antifúngica en la fase de postinjerto, posaconazole y voriconazole son las terapias de elección, dada la cobertura antimohos que ofrecen, especialmente si hay datos de enfermedad de injerto vs hospedero, o si son trasplantes alogénicos de donador no relacionado o haploidénticos (B1).”*<sup>30</sup> En nuestro caso, en la mayoría de los pacientes (66%) se inició la terapia antifúngica en el acondicionamiento y 3% tras el inicio del acondicionamiento, lo cual está acorde con las guías. La duración promedio fue de 2,4 meses. Se documentó una diferencia estadísticamente significativa en la duración entre el grupo de los alogénicos y los autólogos ( $p= < 0,0001$ ). Igualmente, a pesar de que no se favorece la profilaxis universal, esta estrategia fue la que se implementó y en ningún paciente se utilizaron azoles diferentes a fluconazol como profilaxis primaria contra mohos, a pesar de que, como se acotó previamente, hay grupos de riesgo en donde esta intervención está aprobada y recomendada.

*“La profilaxis contra *P. jiroveci* debe iniciarse con el acondicionamiento hasta 6 meses tras la realización del trasplante alogénico (AII), y se extiende por más de 6 meses en aquellos pacientes que siguen recibiendo drogas inmunosupresoras (AII).”*<sup>30</sup> Como se evidencia en el estudio, nuevamente, se decide prescribir profilaxis universal, con una duración promedio de 3 meses. Los receptores alogénicos recibieron TMP/SMX en promedio casi por 6 meses, lo cual, como se explicó previamente, sí está favorecido por la evidencia científica.

En ningún paciente se prescribió profilaxis antiparasitaria, situación fundamental para evitar en estos pacientes el síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*, a pesar de que no se diagnosticó en ningún paciente; tampoco se procedió a la búsqueda activa de este patógeno, por lo cual desconocemos si existe un subregistro.

Analizando las infecciones en la **fase de preinjerto**, de los 61 pacientes incluidos, 50 desarrollaron algún proceso infeccioso, con 65 infecciones totales. Sabiendo que la neutropenia y la mucositis son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de infecciones en el preinjerto (1), es esperable un porcentaje tan alto de infecciones, pues se documentó neutropenia en 56 (92%) de los pacientes, y alguna forma de mucositis en > 90%. Igualmente, no es de asombrarse de que el día promedio de diagnóstico de algún proceso infeccioso fuera el día +3, ya que el día promedio de inicio de la neutropenia fue al +1,9.

Las infecciones bacterianas fueron las más comunes durante esta etapa, como lo indica la literatura (2); se documentaron 15 aislamientos de etiología bacteriana, dos terapias anticipadas y dos terapias empíricas por citomegalovirus, y dos terapias anticipadas por *Aspergillus sp.* No se obtuvieron aislamientos por *Candida sp.*, que es el hongo más común en esta etapa. Esto, probablemente, porque los médicos tratantes indicaron tratamiento antifúngico oportuno y precoz ante la mínima sospecha clínica; así, se encontró que 8 pacientes recibieron terapia empírica contra *Candida sp.*

Siguiendo en la fase de preinjerto, en los receptores autólogos, se documentó algún aislamiento bacteriano en el 40% de los pacientes, y en 24% en los receptores alogénicos, y se diagnosticó algún síndrome infeccioso en 96% de los receptores alogénicos y 100% de los autólogos. Esto indica que no es el tipo de trasplante lo que condiciona la posibilidad de infección en esta fase, sino que está más relacionado con la severidad de la mucositis y la duración y el nivel de la neutropenia.

Los organismos más frecuentemente identificados fueron *E. Coli*, *Staphylococcus sp.*, y *K. pneumonie*, ocasionando bacteriemias primarias o asociadas con los catéteres venosos centrales. Los síndromes infecciosos más comúnmente diagnosticados fueron las bacteriemias asociadas con catéteres venosos centrales y la neutropenia y fiebre sin un foco claro. Esto es esperable, pues tales cuadros de neutropenia y fiebre obedecen principalmente a la disrupción mucocutánea con el pasaje de la flora bacteriana endógena y evasión del sistema inmunitario y, como está descrito en la literatura, cuando se identifica un foco primario de infección, lo más frecuente es que el catéter venoso central sea el responsable.

A todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre, se les inició empíricamente ceftazidime o ceftazidime más amikacina, cobertura antibiótica empírica aprobada por las Guías del IDSA de Neutropenia y Fiebre (recomendación A1 en el uso de  $\beta$  láctamicos con cobertura anti-*Pseudomonas sp.* y BIII en el uso de aminoglucósidos en centros de alta prevalencia de BGN MDR). Sin embargo, llama la atención que en 12 casos de síndrome de fiebre persistente, se continuó empíricamente con vancomicina, práctica no recomendada por la IDSA en ausencia de aislamiento de CGP o de síndromes infecciosos, en donde los CGP podrían ser los agentes etiológicos. Esta práctica, como indica la IDSA, no cambia la mortalidad de los pacientes y genera efectos adversos en materia de resistencia.

Dicha cobertura empírica parece adecuada, pues todas las bacteriemias por BGN identificadas eran sensibles a cefalosporinas de tercera generación; no se identificó ninguna *Pseudomonas sp.* Parece que estas PSA se deben a que dichos pacientes son sometidos a medidas de aislamiento y de bioseguridad especiales, que los alejan de gérmenes nosocomiales y que la cobertura antipseudomónica ofrece un espectro mayor al necesario, según estos hallazgos microbiológicos. En ausencia de cultivos positivos por BGN MDR, se considera innecesario el uso concomitante de aminoglucósidos, según las recomendaciones de la IDSA. Otro hallazgo que cabe mencionar es que, de los 4 *S. aureus* identificados, dos eran sensibles a la oxacilina.

Se diagnosticaron 7 infecciones en el postinjerto inmediato; este descenso en el número de infecciones con respecto al preinjerto podría deberse a que, durante el primer mes de realizado el trasplante, se produce la recuperación inmunológica especialmente en las células NK, monocitos y neutrófilos<sup>31</sup>. Esto último se demuestra en nuestro estudio, en donde el día promedio de recuperación neutrofílica fue al +12,1 del trasplante.

En esta etapa, los receptores alogénicos fueron los que presentaron indiscutiblemente mayor número de infecciones. Esto podría deberse a que, en dicha etapa, la función inmunológica adaptativa celular y reticuloendotelial, son los principales determinantes de infecciones, la cual está considerablemente más comprometida en los alogénicos, y se espera una recuperación más tardía.

Esta fase característicamente marca el periodo de mayor riesgo para reactivaciones por citomegalovirus, lo cual se demostró en los resultados, pues el día promedio del diagnóstico de este virus fue al +42,3. Cabe mencionar que la presencia de CMV fue mayor en el trasplante alogénico, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p = < 0,001$ ), situación acorde con lo reportado en la literatura. Incluso las cargas virales de inicio fueron más altas en el grupo alogénico. No hubo diferencia estadística en el número de reactivaciones por CMV entre el receptor HLA idéntico vs el haploidéntico, probablemente porque existen más variables que condicionan riesgo de reactivación y que no fueron medidos en el estudio, como uso de esteroides en el momento del diagnóstico, enfermedad de injerto vs hospedero, o manipulación del injerto.

Por otra parte, se pudo determinar que ninguna reactivación se produjo tras el día +90. Esto se podría deber a que la reconstitución de células citotóxicas específicas para CMV se da en el día 90 tras el injerto.<sup>31</sup>

En todos los casos donde se identificó el citomegalovirus, se administró una terapia antiviral de inducción por 21 días. El promedio de duración de la terapia fue de 79,8 días. Esta duración probablemente va en relación con el hecho de que la suspensión de la terapia suele darse en la etapa de postinjerto intermedio, al día



+100, donde el riesgo de reactivación es menor. A dicha estrategia se le denomina "terapia secuenciada o híbrida".

Según la literatura, la presencia de *Aspergillus sp* es mayor en la fase final del postinjerto inmediato y en las primeras semanas del postinjerto intermedio, lo cual se demuestra en nuestros resultados, donde el día promedio del diagnóstico fue al +117.

En ninguno de nuestros pacientes se logro una identificación histopatológica o microbiológica del moho, el diagnóstico se baso en los valores del galactomanano y cambios tomograficos compatibles, por ende, los pacientes cumplieron con los criterios de Aspergilosis probable.

Se documentó una diferencia estadísticamente significativa en favor de la presencia de este hongo en los injertos alogénicos ( $p = < 0,001$ ), y en los que recibieron globulina antitimocítica ( $p = < 0,001$ ), y fludarabina ( $p = 0,001$ ), quizá por la alteración en la inmunidad celular y en la inmunidad innata que conllevan estas condiciones.

El nivel umbral de galactomanano no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que fueron diagnosticados con aspergilosis vs los que no, evidenciándose, como indica la literatura, que es más útil analizar varias determinaciones para establecer tendencias y así decidir inicio de terapia anticipada, y realizar la prueba en pacientes con probabilidad pretest de padecer la patología y no como un examen de rutina.

Otro factor de riesgo que cabe destacar, es la presencia del citomegalovirus, el cual está asociado con el desarrollo y enfermedad por *Aspergillus sp* (14). En nuestro estudio se identificaron 11 pacientes con reactivación por CMV, y de este grupo, a 6 se les diagnosticó también aspergilosis.

En la fase de postinjerto intermedio, como está descrito en la literatura, se destacan las infecciones por bacterias encapsuladas y por el VVZ. En el estudio se diagnosticaron 2 cuadros de neumonías comunitarias, y 4 infecciones

respiratorias superiores (1 otitis media aguda, 1 faringoamigdalitis y dos sinusitis maxilares) que podrían deberse a bacterias encapsuladas y dos cuadros clínicos sugestivos de reactivaciones del virus de la varicela zóster.

No se realizaron en forma sistemática mediciones de herpes virus humano 6 por biología molecular; únicamente se documentaron cuatro reactivaciones, todas en trasplantes alogénicos, entre los 11 y 22 días después del trasplante, lo cual concuerda con el periodo de reactivación, que es alrededor de la semana 3 luego del trasplante.<sup>17</sup>

Solo a tres pacientes se les envió carga viral por BK; en ninguno se detectó viremia y también en tres pacientes se enviaron estudios por adenovirus, en uno de los cuales, al día +40 se documentó una carga viral en 1.320 copias/mL.

Quienes desarrollaron neutropenia y fiebre en esta etapa, fueron pacientes con recaída de su patología hematológica, que requirieron nuevamente quimioterapia.

## Conclusiones

Más del 50% de trasplantes alogénicos se realizaron en pacientes menores de 30 años.

La duración promedio de la neutropenia tras el trasplante de células madres oscila entre 14 y 21 días, periodo de alto riesgo para complicaciones infecciosas y por ende, esta etapa requiere un estricto seguimiento clínico.

Las profilaxis antiviral, anti *P. jirovecii* y antifúngica se indico de manera universal, sin embargo las profilaxis deben ser confeccionadas acorde al status serológico, el tipo de injerto y tratamiento inmunosupresor a utilizar.

Es importante que los Servicios de Hematología e Infectología trabajen en conjunto para establecer cuales son los pacientes de muy alto riesgo, ya sea porque presentaran un periodo de neutropenia mayor al esperado, tienen riesgo de mucositis severa, o porque recibirán tratamientos inmunosupresores que condicionaran una recuperación tardía de la inmunidad celular, con el fin de establecer herramientas diagnósticas y pautas terapéuticas profilácticas optimas.

Será fundamental enfatizar sobre la importancia en la prevención de enfermedad parasitaria, utilizando de manera universal antiparasitarios, especialmente por el riesgo de esta población de desarrollar infecciones graves por *S. stercoralis*.

En la fase de preinjerto, las infecciones de etiología bacteriana fueron las más frecuentes; *E. coli*, los *Staphylococcus sp* y la *K. pneumoniae* fueron los organismos más frecuentes. Las bacteriemias asociadas con catéteres venosos centrales y los síndromes de neutropenia y fiebre fueron los diagnósticos más comunes en esta fase. Dicha información va acorde a la literatura mundial y permite una orientación inicial sobre la posible causa del síndrome infeccioso y la terapia empírica a seleccionar.

En la fase de preinjerto, en 40% de receptores autólogos y en 24% de alogénicos, se logró un diagnóstico microbiológico. En 100% de injertos autólogos y 96% de alogénicos se identificó un síndrome clínico infeccioso, lo cual es esperable por el alto porcentaje de pacientes que presento neutropenia y mucositis.

La cobertura antibiótica empírica con ceftazidime y amikacina, es óptima, según la información microbiológica registrada, pues todas las bacteriemias por bacilos Gram negativos mostraron sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación, sin identificarse aislamientos por *P. aeruginosa*.

Se identificaron siete infecciones totales en el postinjerto inmediato, predominantemente en el grupo alogénico, mucho menor número de infecciones reportadas en comparación al preinjerto, esto es esperable ya que en este periodo, la mayoría de los pacientes lograron la recuperación neutrofílica, y durante el postinjerto inmediato, la terapia inmunosupresora y el tipo de trasplante son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones.

El mayor número de reactivaciones por citomegalovirus se documentaron en la etapa de postinjerto inmediato. Su presencia se identificó principalmente en los injertos alogénicos. No se identificaron reactivaciones por citomegalovirus en el postinjerto intermedio. El tratamiento antiviral de inducción fue de 21 días y la duración promedio fue de 79,8 días.

Los receptores alogénicos, la globulina antitímocítica y la fludarabina fueron factores de riesgo para desarrollo de *Aspergillus sp*, e impresiona que la presencia de citomegalovirus también pudo influir negativamente. Estos hallazgos obligan a dar seguimientos más estrechos a dicho grupo de pacientes de alto riesgo.

El nivel umbral de galactomanano no difirió de forma significativa entre los pacientes con diagnóstico de *Aspergillus sp* y los que no; su utilidad radica en demostrar niveles crecientes del mismo, en poblaciones con factores de riesgo para el desarrollo de esta patología.

En la fase de postinjerto intermedio, se documentaron mayoritariamente infecciones respiratorias superiores e inferiores y reactivaciones del virus de la varicela zóster.

## RECOMENDACIONES

Establecer el estatus serológico de cada paciente con el fin de determinar si existen criterios para profilaxis o para formar parte del programa de prevención de reactivación de CMV.

Definir claramente cuáles son las poblaciones de alto riesgo de complicaciones infecciosas para introducirlos en un esquema sistematizado de detección de infecciones.

Iniciar profilaxis antiparasitaria y enviar exámenes de detección en pacientes sintomáticos.

Establecer un seguimiento organizado de exámenes de detección de reactivaciones virales.

Diseñar un estudio prospectivo sobre el impacto en el uso de profilaxis antimohos y el desarrollo y gravedad infecciones por *Aspergillus sp* en poblaciones de riesgo, con la finalidad de determinar si disminuye el número y/o la gravedad de infecciones fúngicas.

Iniciar un proceso de determinaciones seriadas de galactomanano en poblaciones con factores de riesgo, de modo que no se dé una única determinación en todos los trasplantados, pues en este estudio demostramos que una única determinación no se correlacionó con enfermedad.

Introducir métodos diagnósticos para gérmenes prevalentes en este tipo de población, con los que no se cuenta actualmente en este nosocomio; por ejemplo, inmunofluorescencia para *P. jirovecii*, medios de cultivo para *Legionella sp*, estudios moleculares para cuadros de meningoencefalitis y para detección de virus respiratorios y entéricos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wingard JR. **Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6:371.**
2. Wingard, JR. **Prevention and treatment of bacterial and fungal infections. In: *Hospital Infections*, Forman, SJ, Blume, KG, Thomas, ED (Eds). Blackwell Scientific, Boston 1994. p.363**
3. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. **Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:32.**
4. Papadakis KA, Vartivarian SE, Vassilaki ME, Anaissie EJ. ***Stenotrophomonas maltophilia* meningitis. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1997; 87:106.**
5. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171:1545.
6. Rossetti F, Brawner DL, Bowden R, et al. **Fungal liver infection in marrow transplant recipients: prevalence at autopsy, predisposing factors, and clinical features. *Clin Infect Dis* 1995; 20:801.**
7. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, et al. ***Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991; 91:142.***
8. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. **Non-Candida fungal infections after bone marrow transplantation: risk factors and outcome. *Am J Med* 1994; 96:497.**
9. Wingard JR. **Infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Semin Oncol* 1993; 20:80.**
10. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, et al. **Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med* 1982; 97:813.**
11. Epstein JB, Ransier A, Sherlock CH, et al. **Acyclovir prophylaxis of oral herpes virus during bone marrow transplantation. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B:158.**
12. Ljungman, P, Ward, K, Crooks, B, et al. **In: 25th annual meeting European group for blood and marrow transplantation and 15th meeting of the nurses group; 1999 March 21-25; Hamburg, Germany.**
13. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. **Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175:1459.**
14. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. **Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1041.**
15. Limaye AP, Huang ML, Leisenring W, et al. **Cytomegalovirus (CMV) DNA load in plasma for the diagnosis of CMV disease before engraftment in hematopoietic stem-cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 183:377.**
16. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. **Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 86:2815.**

17. Engelhard, D, Cordonnier, C, Einsele, H, et al. **HHV-6 disease following BMT and PBSCT preliminary report of an EBMT survey.** In: **25th annual meeting European group for blood and marrow transplantation and 15th meeting of the nurses group**; 1999 March 21-25; Hamburg, Germany.
18. Imbert-Marcille BM, Tang XW, Lepelletier D, et al. **Human herpesvirus 6 infection after autologous or allogeneic stem cell transplantation: a single-center prospective longitudinal study of 92 patients.** Clin Infect Dis 2000; 31:881.
19. Guenther, A, Schmidt, B, Rosler, W, et al. **A prospective study of adenovirus infections in BMT/PBSCT.** In: **25th annual meeting European group for blood and Marrow Transplantation and 15th meeting of the nurses group**; 1999 March 21-25; Hamburg, Germany.
20. Picardi M, De Rosa G, Di Salle F, et al. **Post-transplant cerebral toxoplasmosis diagnosed by magnetic resonance imaging.** Haematologica 1998; 83:570.
21. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, et al. **Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005.** Medicine (Baltimore) 2007; 86:69.
22. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. **Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation.** J Infect Dis 1985; 152:1172.
23. Fetscher, S, Technau, K, Lange, W. **Herpes zoster after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation.** In: **25th annual meeting European group for blood and marrow transplantation and 15th meeting of the nurses group**; 1999 March 21-25; Hamburg, Germany.
24. Chadburn A, Suci-Foca N, Cesarman E, et al. **Post-transplantation lymphoproliferative disorders arising in solid organ transplant recipients are usually of recipient origin.** Am J Pathol 1995; 147:1862.
25. Simon M, Bartram CR, Friedrich W, et al. **Fatal B-cell lymphoproliferative syndrome in allogeneic marrow graft recipients. A clinical, immunobiological and pathological study.** Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1991; 60:307.
26. Kumar G, Ahmad S, Taneja A, Patel J, Guddati AK, Nanchal R. **Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients.** Crit Care Med. 2015 Feb;43(2):411-21.
27. Kikuchi M, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Sakamoto K, Kawamura K, Ishihara Y, Sato M, Ashizawa M, Terasako-Saito K, Kimura S, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. **Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Transpl Infect Dis. 2015 Feb;17(1):56-65.
28. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN, Kiehn TE, Pamer E, Papanicolaou GA. **Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.** Transpl Infect Dis. 2005 Mar;7(1):11-7.
29. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. **Semin Respir Crit Care Med. 2006 Jun;27(3):297-309.**
30. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R et al. **Guidelines for preventing infectious complications Among hematopoietic cell transplantation recipients: A global Perspective.** American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2009, 1143-1228
31. Chang Y, Zhao X, Huang X. **Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation.** 2013. American Society for Blood and Marrow Transplantation. 440-447.



## ANEXOS

## Anexo 1. Hoja de recolección de datos

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente N° \_\_\_\_\_

1. Edad: \_\_\_\_\_ años

2. Género: Masculino: \_\_\_\_\_, Femenino: \_\_\_\_\_

## 3. Patología hematológica:

Leucemia \_\_\_\_\_, tipo: \_\_\_\_\_

Linfoma: \_\_\_\_\_, tipo; \_\_\_\_\_

Mieloma múltiple: \_\_\_\_\_, otra \_\_\_\_\_

## 4. Comorbilidades:

DM \_\_\_\_\_      Tabaquista \_\_\_\_\_      Cardiopatía: \_\_\_\_\_, ¿cuál? \_\_\_\_\_

ERC \_\_\_\_\_, estadio \_\_\_\_\_      Neumopatía \_\_\_\_\_, ¿cuál? \_\_\_\_\_

HTA \_\_\_\_\_      Hepatopatía \_\_\_\_\_, ¿cuál? \_\_\_\_\_

## 5. Tipo de trasplante:

Autólogo \_\_\_\_\_, Alogénico \_\_\_\_\_

## 6. Tipo de QT pretrasplante:

\_\_\_\_\_ mieloablative, \_\_\_\_\_ de intensidad reducida

## 7. Profilaxis pre-trasplante:

Antifúngica: no \_\_\_\_\_, sí \_\_\_\_\_. ¿Cuál? \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_, Duración \_\_\_\_\_ días

Antiviral: no \_\_\_\_\_, sí \_\_\_\_\_. ¿Cuál? \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_, Duración \_\_\_\_\_ días.

TMP/SMX: no \_\_\_\_\_, sí \_\_\_\_\_, dosis: \_\_\_\_\_ duración \_\_\_\_\_

Albendazol: no \_\_\_\_\_, sí \_\_\_\_\_.

## 8. Estatus serológico pretrasplante del receptor:

CMV: IgM: \_\_\_\_\_, IgG \_\_\_\_\_

VHS-I: IgM: \_\_\_\_\_, IgG \_\_\_\_\_ / VHS-II: IgM \_\_\_\_\_, IgG \_\_\_\_\_

VHB: sí \_\_\_\_\_, no \_\_\_\_\_, estatus: \_\_\_\_\_

VHC: \_\_\_\_\_, HIV: \_\_\_\_\_ / HLTV: \_\_\_\_\_

Toxoplasma: IgM: \_\_\_\_\_, IgG \_\_\_\_\_, VEB: IgM: \_\_\_\_\_, IgG \_\_\_\_\_.

Trypanosoma cruzi: IgG \_\_\_\_\_

**9. Infecciones durante la fase de preinjerto: sí \_\_\_\_\_, no \_\_\_\_\_.**

Germen	Sitio de infección	Método de diagnóstico	Tratamiento (dosis y duración)

**10. Infecciones durante la fase de post-injerto**

Días post-trasplante	Germen	Sitio de infección	Método de diagnóstico	Tratamiento (dosis y duración)

**Tratamiento anticipado:**

Citomegalovirus: sí \_\_\_\_\_, carga viral para inicio de tratamiento \_\_\_\_\_, Tratamiento (dosis y duración) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Aspergillosis: sí \_\_\_\_\_, Galactomanano: \_\_\_\_ ( / / ), \_\_\_\_ ( / / ), \_\_\_\_ ( / / ).  
Tomografía \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Número de días de neutropenia absoluta \_\_\_\_\_, Tratamiento: \_\_\_\_\_

CV por VEB \_\_\_\_\_

CV por BK \_\_\_\_\_

CV por adenovirus \_\_\_\_\_

CV por VH-6 \_\_\_\_\_