

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Facultad de Medicina



**IMPACTO DE LOS CAMBIOS EN EL
PROCEDIMIENTO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO
DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS SOBRE LA EVOLUCIÓN Y
MORBI-MORTALIDAD DE LAS COMPLICACIONES
INFECCIOSAS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTORA EN MEDICINA
PRESENTADA POR

Lucrecia Yáñez San Segundo

Bajo la dirección de los Doctores

Eulogio Conde García

Jose Luis Hernández Hernández

Santander, 2015

A mis pacientes,
porque son fuente de ánimo y superación.

A mis compañeros,
en especial a Arancha,
por sus consejos, cariño y tantas horas compartidas.

A mis padres y hermana,
porque hace muchos años confiaron en mí
e hicieron posible uno de los sueños de mi vida.

A Alberto, Elena y Javier.

ÍNDICE

1. Índice	7
2. Siglas y abreviaturas	13
3. Revisión del tema	17
● Trasplante alogénico y complicaciones infecciosas	19
3.1 Fases de riesgo	20
3.1.1 Fase previa al prendimiento	21
3.1.1 Fase temprana post trasplante	23
3.1.1 Fase tardía	27
3.2 Factores de riesgo	28
3.2.1 Riesgo infeccioso previo a la infusión de CPH: El paciente	29
3.2.2 Riesgo infeccioso previo a la infusión de CPH: El procedimiento	34
3.2.3 Riesgo infeccioso post-infusión de CPH: Las complicaciones	37
3.2.4 Riesgo infeccioso post-infusión de CPH: Cuidados de soporte	39
● Modificaciones en la práctica del trasplante alogénico en el HUMV	43
4. Justificación del estudio, hipótesis de trabajo y objetivos	45
5. Pacientes y métodos	49
5.1. Pacientes	51
5.1.1 Criterios de elegibilidad y exclusión	51
5.1.2 Indicación de trasplante, tipo de donante y fuente de CPH	51
5.1.3 Acondicionamientos	52
5.1.4 Profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la EICH	53
5.2 Criterios diagnósticos de infección	55
5.2.1 Infección bacteriana	55
5.2.2 Infección fúngica	56

5.2.3 Infección vírica	57
5.2.4 Fiebre neutropénica, definición y tratamiento	58
5.3 Medidas de prevención y vigilancia infecciosa	60
5.3.1 Medidas de prevención ambiental	60
5.3.2 Medidas de prevención farmacológica	60
5.3.3 Medidas de vigilancia infecciosa	61
5.4 Análisis estadístico	62
5.4.1 Tipo de estudio y recogida de los datos	62
5.4.2 Estadística descriptiva	66
5.4.3 Estadística inferencial	66
6. Resultados	69
6.1 Análisis descriptivo	71
6.1.1 Características de la serie y factores de riesgo infeccioso	71
6.1.2 Complicaciones infecciosas	74
6.1.2.1 Infecciones bacterianas	74
6.1.2.2 Infecciones fúngicas	80
6.1.2.3 Infecciones víricas	82
6.2 Análisis comparativo por etapas	83
6.2.1 Diferencias en las características de los pacientes	85
6.2.2 Diferencias en el procedimiento del trasplante	87
6.2.3 Diferencias en los factores de riesgo infeccioso	90
6.2.4 Diferencias en el desarrollo de infecciones bacterianas	92
6.2.4.1 Infecciones bacterianas durante la fase previa al prendimiento	94
6.2.4.2 Infecciones bacterianas durante la fase temprana post trasplante	100

6.2.4.3 Infecciones bacterianas durante la fase tardía	104
6.2.5 Diferencias en el desarrollo de infecciones fúngicas	108
6.2.5.1 Infecciones por hongos levaduriformes	109
6.2.5.2 Infecciones por hongos filamentosos	110
6.2.6 Diferencias en el desarrollo de infecciones víricas	113
6.2.6.1 Infecciones por citomegalovirus	114
6.2.6.2 Infecciones por Virus Varicela Zoster	115
6.2.6.3 Infecciones por Virus JC/BK	117
6.2.6.4 Infecciones por Virus de Epstein-Barr	118
6.3 Impacto de los cambios en el procedimiento y el desarrollo de infecciones	121
6.3.1 Infecciones bacterianas	122
6.3.2 Infecciones fúngicas	143
6.3.3 Infecciones víricas	149
6.4 Impacto de los cambios en el procedimiento y la supervivencia global	163
7. Discusión	167
8. Conclusiones	189
9. Bibliografía	193
10. Tablas y Figuras	217

SIGLAS Y
ABREVIATURAS

AA	Anemia aplásica
Alo-TPH	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
BGN	Bacilos Gram-Negativos
CMV	Citomegalovirus
CMN	Células mononucleadas
CN	Células nucleadas
CPH	Células progenitoras hematopoyéticas
CVC	Catéter venoso central
DnE	Donante no emparentado
EH	Enfermedad de Hodgkin
EICH	Enfermedad Injerto contra Huésped
EICHa	Enfermedad Injerto contra Huésped aguda
EICHc	Enfermedad Injerto contra Huésped crónica
FOD	Fiebre de origen desconocido
GP	Gram positivos
GN	Gram negativos
G-CSF	Factor de crecimiento granulocitario
HC	Hemocultivos
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD	Infección clínicamente documentada
ICT	Irradiación corporal total
IMC	Índice de masa corporal
IMD	Infección microbiológicamente documentada
LLA	Leucemia Linfoblástica aguda
LMA	Leucemia Mieloblástica aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
LNH	Linfoma No Hodgkin
LMP	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
MM	Mieloma múltiple
MMF	Micofenolato mofetil

NPT	Nutrición parenteral
SMD	Síndrome Mielodisplásico
SMPc	Síndrome Mieloproliferativo crónico
SLPT	Síndrome Linfoproliferativo Post trasplante
TIR	Trasplante de intensidad reducida
VEB	Virus de Epstein-Barr
VVZ	Virus de Varicela Zoster

REVISIÓN

DEL

TEMA

TRASPLANTE ALOGÉNICO Y COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las infecciones continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad para aquellos pacientes que reciben un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

La aparición y el tipo de complicaciones infecciosas son variables y dependerán del período de trasplante en el que nos encontremos, lo que denominamos como **fases de riesgo**. Desde hace tiempo dentro del Alo-TPH se han distinguido tres etapas con distintos riesgos infecciosos. Sin embargo, hoy en día sus límites temporales son imprecisos porque la epidemiología de algunas complicaciones infecciosas ha cambiado considerablemente. En realidad, dichas etapas, deberían entenderse como fases secundarias a un deterioro defensivo post trasplante, de duración variable y sin límites temporales.

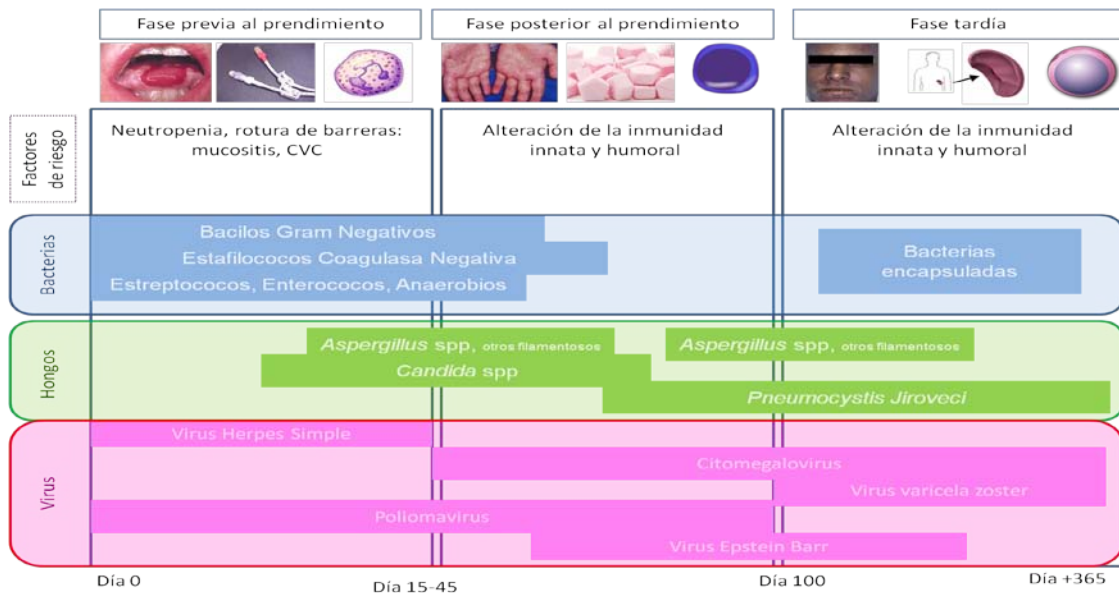
Los principales **factores de riesgo** para el desarrollo de complicaciones infecciosas derivan del propio paciente como son el estatus de la enfermedad al trasplante, la presencia de comorbilidades, del procedimiento en el que se incluye el tipo de donante y su grado de histocompatibilidad, la fuente de progenitores, el régimen de acondicionamiento y el tipo de profilaxis de EICH, de las complicaciones no infecciosas, el grado y profundidad de la neutropenia, la alteración de barreras anatómicas (mucositis y catéteres venosos) y la alteración del funcionalismo de los linfocitos B y T secundarios el tratamiento inmunosupresor y del desarrollo y gravedad de la EICH. A estos factores, habría que incluir las medidas de soporte y de prevención infecciosa, como son los filtros de aire y de agua y la vigilancia de infecciones víricas y fúngicas.

3.1 FASES DE RIESGO

El riesgo de infección en los pacientes que reciben un alo-TPH está determinado por la edad del paciente, la enfermedad de base, las complicaciones de los tratamientos previos recibidos, el tipo de trasplante y la presencia y severidad de la EICH.^{1,2}

En comparación con los pacientes que reciben un trasplante autólogo, los pacientes que reciben un alo-TPH presentan un mayor riesgo infeccioso debido al retraso en la reconstitución cuantitativa y cualitativa de las células B y T. La recuperación inmunológica post-trasplante tiene un gran impacto sobre el tipo de complicaciones infecciosas post-trasplante^{3,4} y la mortalidad secundaria al proceso infeccioso es mucho mayor durante el período posterior a la recuperación granulocitaria que durante el período de neutropenia. Las diferentes secuencias de inmunosupresión permiten clasificar las infecciones asociadas con el Alo-TPH en tres fases⁵ (Figura 1):

Figura 1. Fases de riesgo infeccioso en el alo-TPH.



1. E. Walter. *Infect Dis Clin North Am* (1995)
2. WH. Krüger. *Ann Oncol* (2005)
3. M. Tomblyn. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009)
4. LA. Welniak. *Annu Rev Immunol* (2007)
5. JA. Van Burik. *Hematol Oncol Clin North Am* (1999)

3.1.1 FASE PREVIA AL PRENDIMIENTO (DESDE EL DÍA DE LA INFUSIÓN HASTA EL DÍA +30)

Este primer periodo transcurre desde la infusión de células progenitoras hasta el prendimiento. Durante este período, todos los factores de riesgo están presentes, y aunque la alteración de la inmunidad innata representada por la **duración de la neutropenia** y la **rotura de barreras** (mucositis y catéteres venosos) son los factores de riesgo más relevantes de esta fase, también tiene importancia la inmunodeficiencia humoral y celular, y en los pacientes que reciben radioterapia, la asplenia funcional³.

El riesgo de desarrollar una infección severa aumenta cuanto más larga sea la duración y profundidad de la neutropenia, de modo que la probabilidad de presentar un episodio infeccioso será del 100% en los pacientes con una cifra de neutrófilos <100 células/ μ l durante más de 3 semanas, del 65% en los pacientes con una cifra de neutrófilos <100 células/ μ l durante 1 semana y del 60% en los pacientes con una neutropenia <100 células/ μ l de 3 semanas de duración⁶. La neutropenia suele desaparecer en el Alo-TPH generalmente entre las 2 y 4 semanas posteriores a la infusión.

La fuente principal de los patógenos infecciosos durante este período, son los provenientes de la propia flora del paciente a nivel cutáneo, oral y gastrointestinal. La rotura de estas barreras de defensa debido a la presencia de mucositis, enteritis y catéteres venosos, permite a los microorganismos que habitualmente colonizan estas áreas invadir al huésped, volviéndose patógenos.

En esta fase, tanto el grado de daño tisular como la profundidad y duración de la neutropenia, variarán según el tipo de acondicionamiento utilizado siendo la combinación de ICT con quimioterapia mieloablativa el acondicionamiento más tóxico. Asimismo, esta fase de prendimiento, suele ser más prolongada en el paciente sometido a un trasplante alogénico que a un trasplante autólogo³.

3. M. Tomblyn. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009)

6. GP Bodey. *J Antimicrob Chemother* (2009)

Patógenos

Aunque aproximadamente el 80% de los pacientes con un TPH presentarán al menos un episodio febril ⁷, sólo en el 30-35% de los casos se obtendrá una documentación microbiológica ⁸.

En general, el primer episodio febril durante el período de neutropenia está originado por un **patógeno bacteriano**, de hecho durante este período las bacterias representan el 90% de los aislamientos. La bacteriemia, es la forma de presentación más frecuente⁷, ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes⁹ y a menudo está relacionada con la presencia de un CVC y/o la presencia de una mucositis severa. Otras manifestaciones clínicas de infección durante este período son las infecciones urinarias, la diarrea secundaria a *Clostridium difficile* y la tiflitis ó enterocolitis de etiología polimicrobiana.

La especie de bacteria aislada durante este período ha ido cambiando a lo largo del tiempo. En los años 70 los BGN representaban el 70% de las bacteriemias durante el período de neutropenia.¹⁰ Posteriormente, en los años 80 y 90 y directamente relacionado con el aumento en el uso de CVC y el incremento de la profilaxis antibacteriana con quinolonas, las bacterias GP, fundamentalmente los estafilococos coagulasa negativa y estreptococos del grupo viridans, se convirtieron en los agentes etiológicos más frecuentes.¹¹ Sin embargo, hoy en día se está observando una disminución del ratio GP/GN, con un incremento de las tasas de resistencia, particularmente dentro de las enterobacterias con cepas productoras de betalactamasas.^{12,13}

Las **infecciones fúngicas** siguen en frecuencia a las infecciones bacterianas y son una de las causas principales de morbi-mortalidad en esta fase del Alo-TPH. El retraso en el

7. W. Krüger W. *Bone Marrow Transplant* (1999)

8. M. Rovira. *EBMT-Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 6th edition* (2012)

9. P. Ljungman. *Principles and practice of Cancer Infectious Disease, Springer* (2011)

10. J. Klastersky. *Am J Med* (1986)

11. A. Berman. *Clin Infect Dis* (2001)

12. AM. Bock. *Biol Bone Marrow Transplant* (2013)

13. M. Mikulska. *J. Infect* (2014)

prendimiento, y por tanto la presencia de una neutropenia prolongada, hace que estos pacientes sean más susceptibles a desarrollar una complicación fúngica por hongos levaduriformes (fundamentalmente *Candida* spp.) o por hongos filamentosos (fundamentalmente *Aspergillus* spp.). Las infecciones por *Candida* spp. se presentan típicamente como una funguemia, en general proveniente de la contaminación de un CVC y en presencia de NPT ó bien de la flora endógena intestinal del paciente. Por el contrario, las infecciones por hongos filamentosos provienen en su mayoría de la inhalación de esporas y a menudo se manifiestan como infiltrados pulmonares bilaterales.^{14, 15}

La **infección viral** más frecuente durante esta fase, es la reactivación del virus Herpes Simple tipo 1 (VHS-1), de hecho, aproximadamente el 80% de los pacientes seropositivos para el mismo, desarrollarían una reactivación del mismo si no se administrara profilaxis.¹⁶ Otra causa de infección vírica durante este período es la reactivación y ocasionalmente aparición de cistitis hemorrágica por el poliomavirus, JC/BK, generalmente más allá de la segunda semana de trasplante.¹⁷

3.1.2 FASE TEMPRANA POST TRASPLANTE (DESDE EL DÍA +30 HASTA EL DÍA +100)

Esta fase comienza con la recuperación granulocitaria y se caracteriza por la presencia de un profundo deterioro de la inmunidad celular y humoral, secundarias a los acondicionamientos y profilaxis de la EICH y su propio desarrollo. Asimismo existe asociada una disminución de la función de fagocitosis.⁹ Estos factores favorecen la aparición de infecciones víricas (CMV, adenovirus, poliomavirus JC/BK y virus respiratorios) y fúngicas (hongos filamentosos y *Pneumocystis Jiroveci*)⁸ y salvo en aquellos pacientes que continúan con un CVC o aquellos que desarrollan una EICH con afectación intestinal las infecciones

5. Van Burik. *Hematology/Oncology Clinics of Norteamerica* (1999)

8. M. Rovira. *EBMT-Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 6th edition* (2012)

9. P. Ljugman. *Principles and practice of Cancer Infectious Disease, Springer* (2011)

14. C. Ramaprasad. *Cancer Treat Res.* (2014)

15. KA. Marr. *Blood* (2002)

16. R. Saral. *NEJM* (1981)

17. E. Carreras. *EBMT-Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 6th edition* (2012)

bacterianas se vuelven menos frecuentes.⁵

Patógenos

La incidencia de bacteriemia y los índices de mortalidad antes y después del prendimiento son similares.^{9,18} Dentro de los HC, los patógenos GP son los más aislados (particularmente estafilococos y enterococos) seguidos por las enterobacterias.^{9,18} Los CVC son la causa de más del 30% de los mismos, y la presencia de EICHa contribuye de una manera muy significativa al desarrollo de las mismas.¹⁹ Otra infección frecuente durante este período es la aparición de neumonías, fundamentalmente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiela* spp y *Pseudomonas aeruginosa*.⁹

Las **infecciones fúngicas** tienden a aparecer de manera más intensa en este período. En ausencia de profilaxis con cotrimoxazol, la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* era antiguamente la mayor complicación respiratoria en este período con índices de mortalidad mayores del 60%, siendo hoy en día excepcional.^{8,20} Sin embargo, hoy en día, son las infecciones por hongos filamentosos las que han incrementado su incidencia en este período favorecidas por el desarrollo de EICHa y la necesidad de tratamiento con inmunosupresores con corticoides, anticuerpos monoclonales o globulina antitímocítica entre otros.²¹⁻²⁴ En ausencia de profilaxis, pueden llegar a presentar una incidencia del 10-20%, y a pesar de los nuevos antifúngicos, el 60% de los pacientes fallecerán de manera secundaria a la infección.⁸

Pero sin duda alguna, los patógenos más importantes durante este periodo son los **virus, especialmente el CMV**. La reactivación por CMV ocurre en el 60-70% de los pacientes seropositivos, y las infecciones primarias en el 30% de los pacientes seronegativos con donantes seropositivos.²⁵ Hoy en día, se sabe que la enfermedad citomegálica ocurre

8. M. Rovira. *EBMT-Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 6th edition (2012)*

9. P. Ljungman. *Principles and practice of Cancer Infectious Disease, Springer (2011)*

18. NG. Almyroudis. *Transplant Infectious Diseases (2005)*

19. E. Castagnola. *Biol Blood Marrow Transplant (2014)*

20. IZ. Tuan. *Bone Marrow Transplant (1992)*

21. FM. Marty. *Blood (2003).*

22. Sophia Koo. *Hematology/Oncology Clinics of Norteamerica (2011)*

23. Carol G. Vidal. *Clinical Infectious Diseases (2007)*

24. SN O'Brien. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2003)*

más frecuentemente en pacientes con factores de riesgo asociados tales como la disparidad serológica entre el receptor (seropositivo) y donante (seronegativo), diferencias de HLA, depleción T, donante no relacionado, pacientes de edad avanzada, profilaxis intensa para EICH, y la intensidad del acondicionamiento.²⁶ La reactivación del CMV puede ser asintomática (infección) o afectar al tejido pulmonar, hepático o intestinal (enfermedad) causando una importante morbi-mortalidad²⁷, es por ello que se han utilizado estrategias preventivas basadas en la profilaxis farmacológica ó la monitorización viral por medio de la detección del antígeno de superficie viral pp65 o de su DNA lo que permite el inicio de un tratamiento empírico precoz (*preemptive therapy*).⁹

Durante este período, otras infecciones víricas que pueden aparecer son:

- Virus Epstein-Barr: La reactivación del VEB no suele causar enfermedades orgánicas pero sí el desarrollo de un síndrome linfoproliferativo post trasplante asociado a una importante mortalidad incluso con tratamiento.²⁸⁻³⁰ Los principales factores de riesgo identificados son los trasplantes con depleción T *in vivo* (ATG) ó *in vitro* (selección negativa), la edad superior a los 50 años, la disparidad HLA en el trasplante ó la realización de un segundo trasplante alogénico.³⁰⁻³²
- Virus BK: Aunque más del 50% de los pacientes que reciben un alo-TPH presentan una reactivación por el virus BK en forma de viruria, aproximadamente sólo un 20% de los pacientes presentan clínica.³³ La mediana de aparición de la cistitis hemorrágica secundaria a la reactivación del poliomavirus BK es de 45 días y el uso de

9. P. Ljugman. *Principles and practice of Cancer Infectious Disease*, Springer (2011)

25. M. Boeckh. *Blood* (2009)

26. J. Wingard. *Hematol Oncol Clin North Am* (2011)

27. JG. Watson. *J Clin Pathol* (1983)

28. IN. Micallef. *Bone Marrow Transplant*. (1998)

29. E. Juvonen. *Bone Marrow Transplant*. (2003)

30. M. Uhlin. *Haematologica* (2013)

31. Landgren. *Blood*. (2009)

32. L. Yáñez. *Biol Blood Marrow Transplant* (2014)

33. L. Silva. *Haematologica* (2010)

acondicionamientos mieloablativos, la disparidad de HLA, la infección por CMV y la presencia de EICHa son los factores de riesgo más importantes.^{33,34}

- Adenovirus: Las infecciones por adenovirus después de un alo-TPH pueden proceder de una reactivación ó de una primoinfección. Pueden originar afectación de un órgano (neumonía, encefalitis, hepatitis, gastroenteritis o cistitis hemorrágica) ó enfermedades diseminadas, siendo estas últimas más frecuentes en la edad pediátrica.⁹ La mortalidad asociada en un paciente inmunodeprimido es superior al 50%, y fundamentalmente está determinada por la presencia de una neumonía o una enfermedad diseminada.³⁵
- Los virus respiratorios adquiridos en la comunidad, tales como el virus respiratorio sincitial (VRS), influenza, parainfluenza y rinovirus generan una importante morbilidad y mortalidad después del trasplante, especialmente en los primeros 3 meses.³⁶ De particular mención son los virus más recientemente identificados y que se están identificando como patógenos importantes, metapneumovirus, coronavirus y bocavirus.³⁷⁻³⁹
- La infección por el Herpes Virus Humano 6, suele ser asintomática, pero en ocasiones puede estar asociada con un proceso febril prolongado ó alteraciones del SNC, fundamentalmente encefalitis. HHV-6 también se ha relacionado con la neumonitis intersticial, fallo de implante precoz y tardío y aplasia medular.⁹

Aunque con la utilización de profilaxis con cotrimoxazol, su incidencia ha disminuido de manera significativa, durante esta etapa hay que vigilar la aparición de infecciones por el parásito *Toxoplasma gondii*.³⁶

9. P. Ljugman. *Principles and practice of Cancer Infectious Disease, Springer (2011)*

34. J. Uhm. *Bone Marrow Transplant (2014)*

35. Susanne Matthes-Martin. *Transplant Infections-Lippincott, Williams and Wilkins (2010)*

36. Juan Gea-Banacloche. *Transplant Infections-Lippincott, Williams and Wilkins (2010)*

37. C. Renaud. *Biol Blood Marrow Transplant (2013)*

38. F. Milano. *Blood (2010)*

39. HH. Hirsch. *Clin Infect Dis (2013)*

3.1.3 FASE TARDÍA (DESDE EL DÍA ≥ 100)

Esta última etapa comienza aproximadamente en el día +100 de trasplante y finaliza con la reconstitución inmunológica completa, $CD4 > 200/mm^3$ y ausencia de hipogammaglobulinemia, aproximadamente a los 18-36 meses post trasplante.

En ausencia de EICH, la infección es poco frecuente en este período, por tanto, la presencia y severidad de la EICHc, así como la necesidad de continuar con la medicación inmunosupresora favorecen el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, y del funcionamiento del sistema reticuloendotelial.⁹ La intensidad de alteración inmunológica será determinante en el desarrollo de las complicaciones infecciosas en este período.⁸

Patógenos

Con el desarrollo de EICHc, las barreras de protección tales como como la piel, las mucosas y el tracto gastrointestinal pueden estar alterados, favoreciendo la translocación bacteriana. Asimismo, la EICHc se asocia con una asplenia funcional, por lo que este grupo de pacientes presentan un mayor riesgo de infecciones por **bacterias encapsuladas** como son *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenza*, con una alta mortalidad asociada.²⁶

Otros patógenos importantes durante este período son los **hongos**. Sin profilaxis específica el 30% de los pacientes con EICHc desarrollaran una neumonía por *P. Jiroveci*, con una mortalidad relacionada del 15%.⁹ La funguemia sistémica no es frecuente, pero sí la candidiasis orofaríngea y las afecciones localizadas (rinosinusal) y diseminadas de hongos filamentosos, fundamentalmente *Aspergillus sp.* De hecho, desde los años 90, y en probable relación con los cambios realizados en el procedimiento de trasplante, la incidencia de

8. M. Rovira. *EBMT-Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 6th edition (2012)*

9. P. Ljungman. *Transplant Infections-Lippincott, Williams and Wilkins (2010)*

26. JR. Wingard. *Hematol Oncol Clin North Am (2011)*

infecciones por hongos filamentosos es mayor durante este periodo que el asociado a la neutropenia.^{23, 40,41}

Aproximadamente, las **infecciones virales**, especialmente las secundarias al virus de varicela zoster, son responsables de más del 40% de las infecciones durante esta fase. Las infecciones por VVZ generalmente son secundarias a una reactivación y la mediana de aparición es de 5 meses post trasplante.⁵ El 85% de los pacientes desarrollan una forma localizada, mientras que el restante 15% lo hace de forma diseminada.³⁶ Los pacientes que desarrollan una varicela, tienen riesgo de desarrollar afectación orgánica, predominantemente pulmonar, aunque esta afectación sistémica también puede observarse en las formas localizadas.

3.2 FACTORES DE RIESGO

Como hemos visto, el riesgo infeccioso y el espectro de complicaciones infecciosas no es estático y depende del transcurso del propio trasplante.⁴² Las diferentes indicaciones para el trasplante alogénico y las diferentes opciones de acondicionamiento y donante entre otros conlleva diferentes riesgos para el desarrollo de complicaciones infecciosas. En general, los factores de riesgo pueden dividirse en dos grandes grupos (Figura 2):

a) Aquellos presentes antes o durante la infusión de las CPH y dependientes del propio paciente (edad, comorbilidad, tipo de tratamientos previos recibidos y estatus de la enfermedad al trasplante) ó del procedimiento (edad y tipo de donante, compatibilidad HLA, fuente de CPH, intensidad del acondicionamiento, depleción linfocitaria T, inmunosupresión utilizada)

b) Aquellos relacionados con los cuidados de soporte (ambiental, detección precoz de la

5. JA. Van Burik. *Hematol Oncol Clin North Am* (1999)

23. C. Garcia-Vidal. *Clin Infect Dis* (2008)

36. Juan Gea-Banacloche. *Transplant Infections-Lippincott, Williams and Wilkins* (2010)

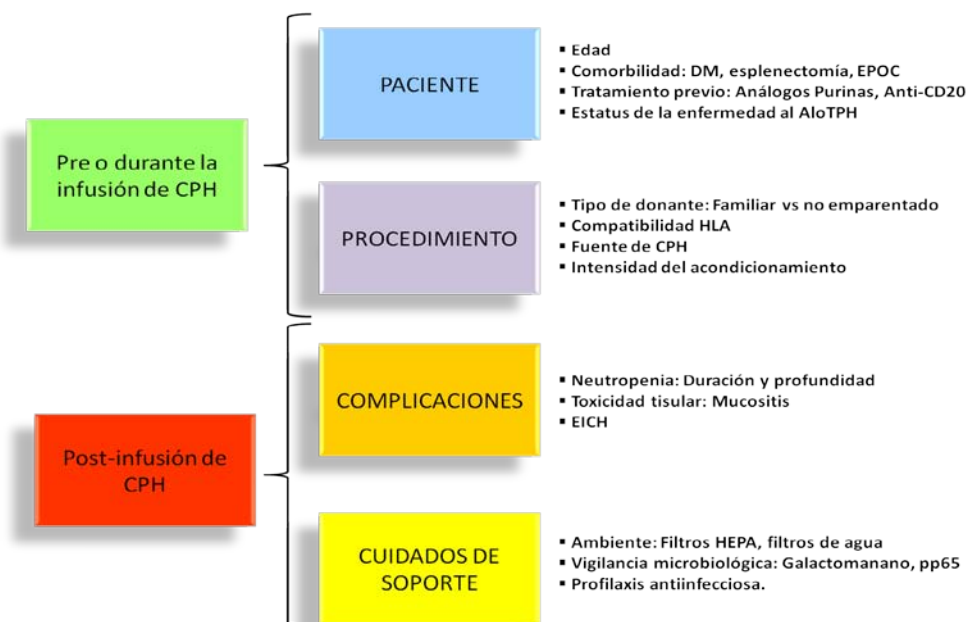
40. WB. Grow. *Bone Marrow Transplant* (2002)

41. D. Neofytos. *Transplant Infect Dis* (2013)

42. C. Mackall. *Bone Marrow Transplant* (2009)

infección, uso de profilaxis infecciosa) y dependientes del procedimiento (duración y profundidad de la neutropenia, toxicidad tisular y desarrollo de EICH).

Figura 2. Factores de riesgo infeccioso en el Alo-TPH (modificado de C. Mackall BMT 2009)



3.2.1 RIESGO INFECCIOSO PREVIO A LA INFUSIÓN DE CPH: EL PACIENTE

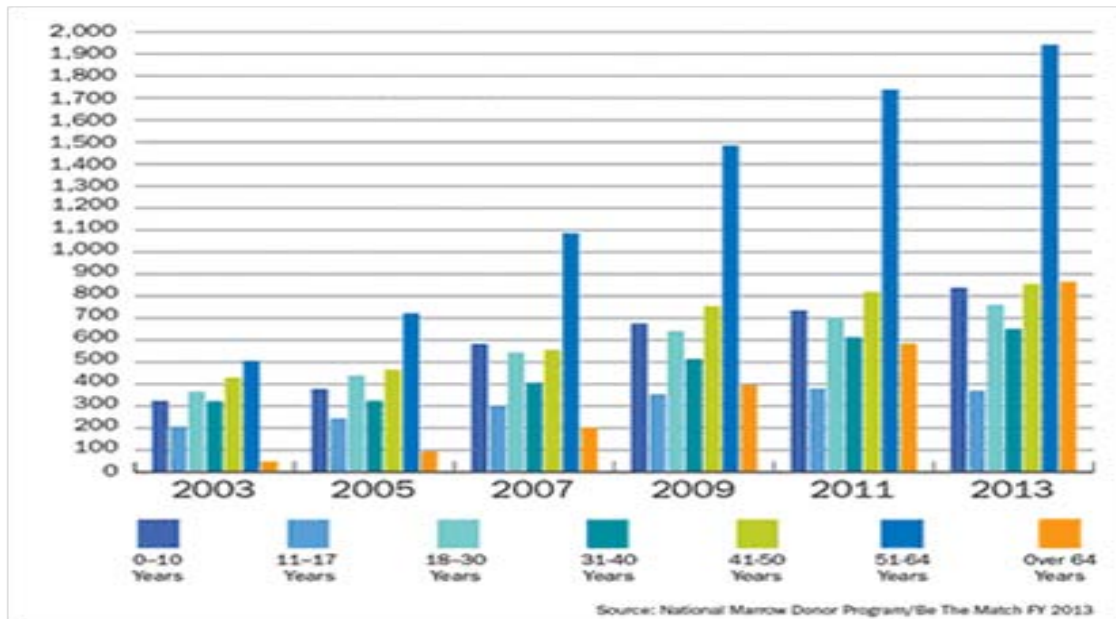
Edad

Aunque muchas de las enfermedades hematológicas neoplásicas se diagnostican más allá de los 50 años, el uso de un alo-TPH como una opción curativa estaba restringido hasta hace poco tiempo a la población pediátrica y adulta joven.^{44,45} Las modificaciones en el procedimiento, fundamentalmente los acondicionamientos de intensidad reducida y la sangre periférica como fuente de células progenitoras, hicieron que a lo largo de la primera década de los 2000, se perdiese el “miedo” a las complicaciones del trasplante en este subgrupo de pacientes⁴⁵, tal y como muestran los registros de trasplante (Figura 3).⁴⁶

44. Popplewell. *Bone Marrow Transplant* (2002)

45. R. Champlin. *Best Pract Res Clin Haematol* (2013)

46. *International Bone Marrow Transplant Registry*

Figura 3. Evolución de los trasplantes según edad del paciente (IBMTR)

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la edad se asocia directamente con una alteración del sistema inmunitario denominada inmunosenescencia en la cual no sólo existe una involución de los órganos linfoides secundarios, fundamentalmente el timo, sino que también se desarrolla una alteración en la inmunidad innata. Todo ello favorece un aumento en el riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.⁴⁷

Comorbilidad

De igual importancia, y al mismo tiempo muy correlacionado con la edad, es el grado de funcionalidad de los órganos necesarios para soportar todo el procedimiento y sus complicaciones, sin embargo, pocos son los estudios que evalúen su influencia en las complicaciones infecciosas post trasplante. En este sentido, destacar que la disminución en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) se ha relacionado como un factor de riesgo para el desarrollo de neumonitis por citomegalovirus⁴⁸ y de la importancia de la preservación de la función hepática y renal en el tratamiento de la aspergillosis invasiva.⁴⁹

47. SK. Dewan. *Chin Med J (Engl)* (2012)

48. ML. Sorrow. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2010)

49. Y. Nivoix. *Clin Infect Dis* (2008)

Otro factor de riesgo infeccioso es la realización de una esplenectomía previa al trasplante. Aunque estos pacientes presentan un prendimiento más rápido que aquellos con la misma patología no esplenectomizados, tienen un mayor número de complicaciones infecciosas mortales peri trasplante, entre ellas el desarrollo de síndromes linfoproliferativos.⁵⁰

⁵¹ Sin embargo, un reciente estudio reciente con una amplia casuística sugiere que la esplenectomía pre-trasplante no parece asociarse con una mayor posibilidad de desarrollo de EICH.⁵²

Infecciones previas

Por otro lado, los procesos infecciosos previos son otro factor de riesgo determinante. El contacto previo con cierto tipo de virus herpes o el haber desarrollado una infección fúngica previamente al trasplante condicionará el desarrollo posterior de reactivación⁵³⁻⁵⁶ y el tipo de profilaxis a administrar al paciente.³

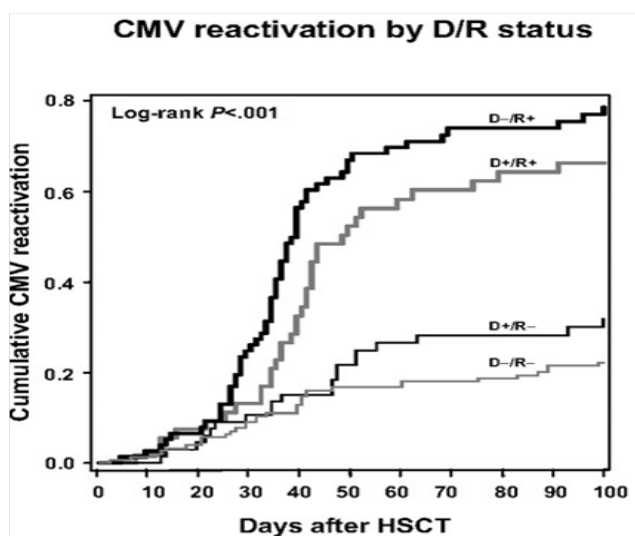


Figura 4.

Reactivación de CMV según serología del donante y el receptor

(Marty FM. Blood 2007)

3. M. Tomblyn. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009)

50. V. Mathews. *Pediatr Transplant* (2009)

51. M. Uhlin. *Bone Marrow Transplant* (2014)

52. G. Akpek. *Bone Marrow Transplant* (2013)

53. B. George. *Transplant Infect Dis* (2010)

54. FM. Marty. *Blood* (2007)

55. F. Offner. *Clin Infect Dis* (1998)

56. Q. Liu. *Biol Blood Marrow Transplant* (2014)

Tratamientos previos recibidos

La **fludarabina** es un análogo de la purina que interfiere en la síntesis de DNA y que se utiliza en combinación con otros quimioterápicos para el tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica y de Linfomas no Hodgkin y de tratamientos de inducción de Leucemias agudas linfoides y mieloides. Asimismo, debido a sus efectos inmunosupresores, la fludarabina también se utiliza como parte del acondicionamiento de regímenes no mieloablativos.

Sus efectos secundarios sobre el sistema inmunológico son ampliamente conocidos dentro del campo de la leucemia linfática crónica, Entre ellos cabe destacar el desarrollo de neutropenia por un efecto de mielosupresión y el desarrollo de linfopenia T y B que favorece el riesgo de infecciones atípicas oportunistas bacterianas (*Listeria monocytogenes*), fúngicas (*P. Jiroveci*) y virales (Herpes simple y VVZ).⁵⁷

El **rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico ampliamente utilizado como parte de los regímenes de poliquimioterapia de las neoplasias CD20 positivas. El uso de rituximab causa una rápida depleción de linfocitos B, pre-B y B maduros, que se mantiene hasta 12 meses después de haber finalizado el tratamiento. Esta inmunosupresión puede favorecer el incremento de infecciones oportunistas o reactivaciones víricas.⁵⁸

Añadido a lo previo, destacar que en un estudio relativamente reciente, el uso de ambos fármacos previos al trasplante parecen ser un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas invasoras en el trasplante autólogo.⁵⁹

Polimorfismos genéticos

Hay diferentes estudios que relacionan diferentes polimorfismos genéticos implicados en el reconocimiento antigénico o mediación de la respuesta inmunológica (receptores toll-like, *mannose binding lectin* (MBL), diferentes interleucinas, factor de necrosis tumoral y receptores

54. J. Lukenbill. *Leuk Res* (2013)

55. T. Kelesdis. *Int J Infect Dis* (2011)

56. L. Gil. *Bone Marrow Transplant* (2009)

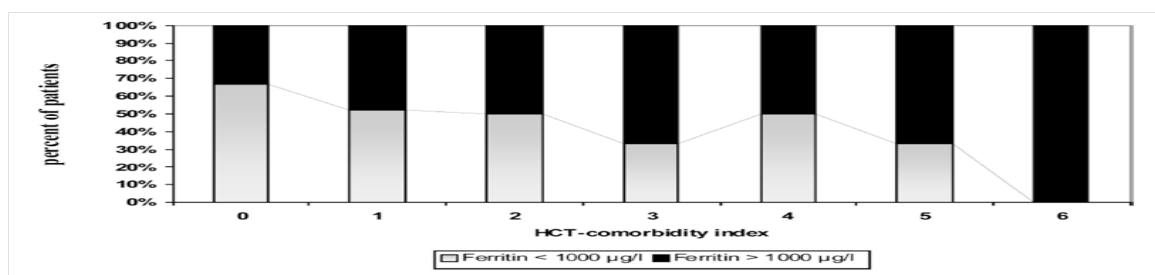
KIR con el riesgo de desarrollar infecciones fúngicas, infecciones posteriores al período de neutropenia ó la protección para CMV.⁶⁰⁻⁶³ Sin embargo, muchas de estas asociaciones son preliminares y requieren más estudios para su confirmación.

Hiperferritinemia

Muchos de los pacientes a los que se realiza un alo-TPH han recibido previamente transfusiones de hematíes, y en ocasiones presentan una importante sobrecarga férrica. El aumento de hierro, eleva el riesgo de infecciones, el desarrollo de EVOH y disfunción hepática. Asimismo, se postulaba como la presencia de unos niveles férricos elevados pre trasplante se relacionaba con un aumento del riesgo de mortalidad tóxica y del desarrollo de EICHa y EICHc.⁶⁴ Del mismo modo, un estudio llevado a cabo en pacientes con síndrome mielodisplásico, correlaciona la hiperferritinemia con un mayor índice de comorbilidad pre trasplante (Figura 5).⁶⁵ Sin embargo, varios estudios recientes prospectivos y de meta análisis generan dudas en el hecho de que sólo los niveles de ferritina estén directamente relacionados con estos hechos.⁶⁶⁻⁶⁸

Figura 5. Asociación de los niveles de ferritina pre trasplante y el índice de comorbilidad ($p=0.01$).

(Platzebecker U. Biol Blood Marrow Transplant 2008)



60. PY. Bochud. *N Engl J Med* (2008)
 61. M.Grube. *Med Mycol* (2013)
 62. CG. Mullighan. *Blood* (2002)
 63. DP. Kontoyannis. *Bone Marrow Transplant* (2011)
 64. NS. Majhail. *Bone Marrow Transplant* (2008)
 65. U. Platzebecker. *Biol Blood Marrow Transplant* (2008)
 66. BJ. Trottier. *Blood* (2013)
 67. JM. Virtanen. *Eur J Haematol* (2013)
 68. P. Armand. *Biol Blood Marrow Transplant* (2014)

Estatus de la enfermedad al trasplante

La presencia de una enfermedad activa es un factor de riesgo per se fundamentalmente para el desarrollo de infecciones fúngicas.^{69, 70} Asimismo, la necesidad de utilizar regímenes más intensivos se asocia con una mayor toxicidad tisular pudiendo favorecer el desarrollo de infecciones bacterianas entre otras.⁷¹

3.2.2 RIESGO INFECCIOSO PREVIO A LA INFUSIÓN DE CPH: EL PROCEDIMIENTO

Tipo de donante y compatibilidad HLA

Según la compatibilidad HLA entre el donante y el receptor, los trasplantes pueden proceder de un familiar HLA idéntico, un donante no emparentado HLA idéntico o un donante HLA dispar. El trasplante haploidéntico es un trasplante con una disparidad HLA específica en la cual el donante presenta al menos un haplotipo idéntico con el paciente.

Hasta hace poco tiempo, los trasplantes alogénicos más frecuentemente realizados eran aquellos en los que el donante era un hermano HLA idéntico. Sin embargo, el hecho de que por probabilidad genética la posibilidad de encontrar un hermano HLA idéntico sea de un 25% asociado a la reducción del número de hijos que tienen hoy en día las familias, ha dado lugar a que en los últimos años se haya producido un incremento progresivo del uso de donantes alternativos tales como los no emparentados y los donantes haploidénticos.

A excepción de los trasplantes procedentes de un gemelo univitelino en el que la carga genética es exactamente igual entre el donante y el receptor, las diferencias existentes a nivel de los antígenos de histocompatibilidad mayor y menor, incrementa el riesgo de desarrollo de EICH secundario (Figura 6). Por tanto, aunque utilicemos un donante no emparentado HLA idéntico, el riesgo de desarrollar EICH es mayor porque existen más probabilidades de que existan diferencias en antígenos de histocompatibilidad menor lo que obliga a aumentar el

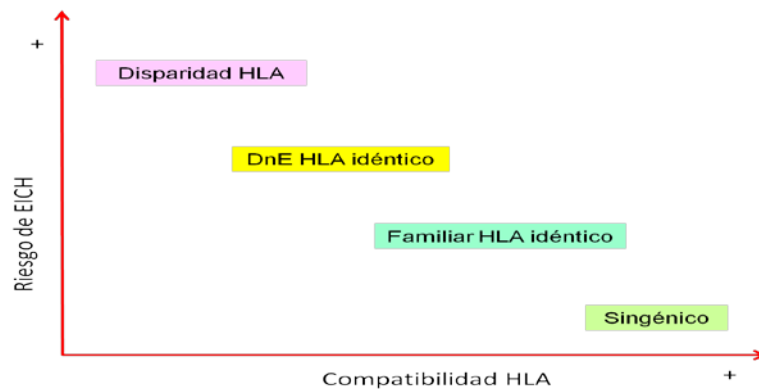
69. M. Stanzani. *PLoS One* (2013)

70. M. Mikulska. *Bone Marrow Transplant* (2009)

71. QF Liu. Mullighan. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009)

grado de inmunosupresión del paciente, lo que a su vez se asocia con un incremento en el riesgo infeccioso. Asimismo, la recuperación inmunológica parece encontrarse más retardada en el trasplante de un donante no emparentado comparado con el de un donante familiar.⁴²

Figura 6. Correlación de compatibilidad HLA y desarrollo de EICH.



Fuente de CPH

Las células progenitoras hematopoyéticas, pueden ser obtenidas directamente de la médula ósea, de la sangre del cordón umbilical ó, lo más utilizado hoy en día, a partir de la sangre periférica previamente movilizada con factor de crecimiento granulocitario (G-CSF).

La sangre periférica presenta como ventaja una mayor cantidad de células infundidas comparada con las otras dos fuentes por lo que el prendimiento mieloide es el más rápido, sin embargo la presencia de un gran número de linfocitos T en el inóculo puede favorecer el desarrollo posterior de EICH crónica, especialmente en el trasplante procedente de un donante no emparentado, y por lo tanto enlentecer la recuperación inmunológica.^{36, 42,72, 73} Por otro lado, las células procedentes de cordón umbilical son limitadas y nunca han estado expuestas

36. J. Gea-Banacloche. *Transplant Infections-Lippincott, Williams and Wilkins (2010)*

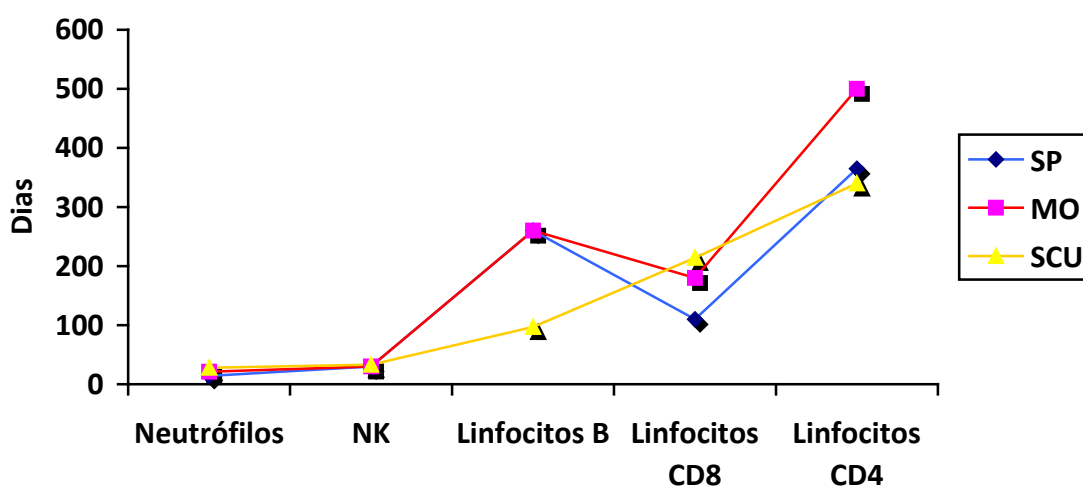
42. C. Mackall. *Bone Marrow Transplant (2009)*.

72. IW Abrahamsen. *Haematologica (2005)*.

73. C. Anasetti. *N Engl J Med (2012)*.

a estímulos antigénicos virales, por lo que, el prendimiento mieloide es el más tardío incrementándose el número de infecciones bacterianas y fúngicas durante los primeros 100 días post trasplante y una alta tasa de infecciones víricas, especialmente por CMV.⁷⁴ En la Figura 7 se presenta la recuperación hemato-inmunológica según las diferentes fuentes de CPH.⁷⁵

Figura 7. Recuperación inmunológica post trasplante. Adaptado de: Kirsten M. Williams. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008; 21: 579–596.



Intensidad del acondicionamiento

Los regímenes de acondicionamiento son variables según el tipo de patología a trasplantar, las características y comorbilidad del paciente y el centro trasplantador.

Los acondicionamientos de intensidad mieloablativa, con el uso de irradiación corporal total y dosis altas de quimioterapia, se asocian con un gran daño tisular con mayor incidencia de mucositis y enteritis, así como una neutropenia más profunda y prolongada lo cual favorece el paso a la sangre de patógenos comensales.⁴²

42. C.Mackall. *Bone Marrow Transplant* (2009)

74. R. Parody. *Biol Blood Marrow Transplant* (2006)

75. KM. Williams. *Best Pract Res Clin Haematol* (2008)

Los pacientes con un acondicionamiento de intensidad reducida, presentan una duración y profundidad de la neutropenia menor, así como una mejor preservación tisular lo que disminuye el riesgo infeccioso en las primeras etapas del trasplante.⁷⁶ Sin embargo a largo plazo, la profundidad y duración de la linfodepleción secundaria a las drogas utilizadas en el acondicionamiento y la edad del paciente entre otros, hace que las infecciones tardías tiendan a ser similares o incluso superiores con estos regímenes de acondicionamiento comparados con los mieloablativos.⁷⁷

3.2.3 RIESGO INFECCIOSO POST INFUSIÓN DE CPH: LAS COMPLICACIONES

Toxicidad hematológica (neutropenia) y tisular (mucositis)

La neutropenia es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas, siendo directamente proporcional el riesgo infeccioso con la duración y severidad de la misma.⁷⁸ La rapidez en la recuperación granulocitaria varía según el tipo de trasplante, oscilando entre las aproximadamente dos semanas en el trasplante de progenitores procedentes de sangre movilizada con G-CSF, tres semanas con el trasplante de médula y cuatro semanas con los trasplantes de sangre de cordón umbilical. Al mismo tiempo, los regímenes de intensidad reducida se asocian con neutropenias menos profundas y de menor duración comparados con los acondicionamientos mieloablativos.⁴² Por otro lado, los tratamientos utilizados en el acondicionamiento tales como la radioterapia ó los análogos de las purinas, no sólo se relacionan con una disminución de la cifra de granulocitos, sino que a su vez son capaces de alterar las funciones de quimiotaxis y fagocitosis de los elementos residuales.⁷⁹

42. C.Mackall. *Bone Marrow Transplant* (2009)

76. E. Meijer. *Transplant Infect Dis* (2004)

77. S-H Kim. *Transplant Infect Dis* (2013)

78. GP. Bodey. *Ann Intern Med* (1966)

79. A. Safdar. *Clin Infect Dis* (2011)

La mucositis es el resultado de los efectos tóxicos directos de la radioterapia y/o quimioterapia sobre las células epiteliales que recubren la orofaringe y el tracto gastrointestinal. La rotura de esta barrera epitelial es un importante factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia y candidemia.⁸¹⁻⁸³

La mucositis grave, y el desarrollo precoz de neutropenia durante la fase inicial de trasplante, son dos factores de riesgo íntimamente relacionados con la toxicidad del acondicionamiento y el aumento del riesgo infeccioso durante los primeros días de trasplante.⁸⁴

Enfermedad Injerto Contra Huésped

Coincidiendo con el desarrollo de EICH, las infecciones, en muchas ocasiones derivadas de gérmenes oportunistas, cobran una gran importancia.

La EICHa grave se caracteriza por un importante daño a nivel de barreras (cutánea e intestinal), favoreciendo la aparición de bacteriemias. De manera recíproca, la presencia de endotoxinas derivadas de estas bacterias, como los lipopolisacáridos (LPS) pueden potenciar el desarrollo de EICHa. Por otro lado, la necesidad de un tratamiento enérgico con medicaciones inmunosupresoras, entre las cuales se incluyen los corticoides como tratamiento de elección, seguida por anticuerpos monoclonales que actúan fundamentalmente sobre la acción del TNF- α ó IL-2 o la globulina antitimocítica, favorece la reactivación de infecciones víricas herpéticas, predominantemente CMV y EBV y la infección por gérmenes exógenos como son los hongos filamentosos y *P. jiroveci*.⁸⁵

La EICHc, en particular la forma extensa, se caracteriza por una importante alteración inmunitaria derivada en parte de la necesidad de utilizar tratamientos inmunosupresores de forma prolongada y por otro lado por un probable desarrollo erróneo o anómalo de un nuevo

80. WJ. Van der Velden. *Bone Marrow Transplant* (2009)

81. TJ Ruescher. *Cancer* (1998)

82. AH. Herbers. *Transplant Infect Dis* (2014)

83. MD. Bergamasco. *Mycoses* (2013)

84. L. Facchini. *Eur J Haematol* (2012)

85. JA. Young. *Best Pract Res Clin Haematol* (2008)

sistema inmunitario, caracterizado por una linfopenia importante con un marcado descenso de linfocitos NK y linfocitos B, e hipogammaglobulinemia. Esta circunstancia favorece la aparición de infecciones por gérmenes encapsulados (*N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*) y hongos filamentosos, así como la perpetuación de las infecciones virales.⁸⁵

3.2.4 RIESGO INFECCIOSO POST INFUSIÓN DE CPH: CUIDADOS DE SOPORTE

Medidas ambientales: Filtros HEPA y filtros de agua

La importancia del uso de filtros HEPA como mecanismo de protección frente a la infección por hongos filamentosos, en especial para *Aspergillus* spp. está documentada ya desde los años 80.⁸⁶

El agua en los hospitales, puede ser una fuente significativa de gérmenes hidrófilos ya sean bacterianos (*Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* entre otras) o fúngicos (*Aspergillus* spp y *Fusarium* spp).^{87,88} La dispersión de estos gérmenes en forma de aerosol y su posterior inhalación, puede favorecer en pacientes inmunodeprimidos una infección del tracto respiratorio y su diseminación posterior a través de la sangre, contribuyendo por tanto a un aumento de las infecciones nosocomiales. El uso de **filtros de agua** de 0.2 micrómetros en la ducha y lavabo puede prevenir la exposición de los pacientes inmunodeprimidos a estos gérmenes, de una forma eficaz.⁸⁸

Vigilancia microbiológica: Detección de antígenos infecciosos

Alrededor del 70-80% de la población mundial es seropositiva para CMV. Durante el Alo-TPH, la inmunosupresión generada de manera farmacológica y en ocasiones derivada de la enfermedad injerto contra huésped favorece la reactivación de este virus causando una importante morbi-mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz y específico. La prueba de

85. JA. Young. *Best Pract Res Clin Haematol* (2008)

86. JG. Watson. *J Clin Pathol* (1983)

87. EJ. Anaisse. *Arch Intern Med* (2002)

88. SD. Perkins. *Appl Environ Microbiol* (2009)

detección del antígeno viral pp65 en los leucocitos⁸⁹, fue un avance muy significativo en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes trasplantados⁹⁰, favoreciendo de este modo el tratamiento precoz de la infección evitando la afectación orgánica y con ello su elevada mortalidad. Hoy en día, la mejora de las técnicas moleculares, la posibilidad de estandarización entre los diferentes laboratorios y la dificultad de interpretación de la antigenemia, fundamentalmente en presencia de leucopenia, están favoreciendo el uso de la determinación viral por medios de PCR cuantitativa en detrimento de la antigenemia.

Las infecciones por *Aspergillus* spp se asocian a una elevada mortalidad siendo la premura en el diagnóstico y en el inicio de un tratamiento específico un factor clave para el devenir del paciente. El hecho de que durante el período de neutropenia la presencia de fenómenos inflamatorios estuviesen ausentes y de que la clínica infecciosa fuese larvada y en muchas ocasiones inespecífica, hizo necesaria la búsqueda de métodos de diagnóstico capaces de detectar en este período de manera precoz y segura este tipo de infección. En este sentido a principios del siglo XXI, la detección del galactomanano^{91, 92} se proclama como un excelente test diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad y pronóstico^{93, 94} en este subgrupo de pacientes y siempre en ausencia de profilaxis antifúngica de amplio espectro.⁹⁵

Profilaxis antimicrobiana:

De manera inexorable y desde la realización de los primeros trasplantes, el uso de **antibióticos profilácticos** durante el período de neutropenia ha ido unido a la práctica habitual del procedimiento. En la década de los años sesenta se administraban a los pacientes antibióticos orales no absorbibles para conseguir una descontaminación intestinal, siendo los más utilizados la vancomicina, neomicina, colistina y nistatina. Posteriormente, en la década de

89. M. Boeckh. *Blood* (1992)

90. M. Boeckh. *Blood* (1996)

91. J. Maertens. *Blood* (2001)

92. F. Boutboul. *Clin Infect Dis* (2002)

93. MH. Miceli. *Clin Infect Dis* (2008)

94. KA. Marr. *Clin Infect Dis* (2009)

95. E. McCulloch. *J Clin Pathol* (2012)

los setenta se comenzó a utilizar el trimetoprim-sulfametoxazol capaz de eliminar la flora intestinal, excepto los anaerobios. Finalmente, en la década de los ochenta/noventa se comienzan a utilizar las fluoroquinolonas como antibiótico profiláctico durante el período de neutropenia siendo hoy en día el recomendado en las guías de práctica clínica. Sin embargo, a día de hoy continua existiendo un largo debate bibliográfico sobre todos los diferentes esquemas de profilaxis antimicrobiana durante el período de neutropenia y su necesidad de administración ya que los trabajos realizados son muy heterogéneos siendo muy difícil extraer de ellos recomendaciones claras⁹⁶, no está claro su beneficio y la aparición de microorganismos resistentes inducen a limitar o suspender el empleo de esta práctica.^{97, 98}

Profilaxis antifúngica

La profilaxis de las infecciones fúngicas debe realizarse intentando evitar infecciones por el género *Candida spp.*, infecciones por hongos filamentosos, fundamentalmente *Aspergillus spp.* e infecciones por *Pneumocystis jiroveci*.

La profilaxis con fluconazol a dosis altas durante el período de neutropenia en el alo-TPH, se ha mostrado eficaz en la prevención de la infección por candida⁹⁹⁻¹⁰¹, sin embargo este azol no tiene acción frente a hongos filamentosos¹⁰². Los factores de riesgo de infección por hongos filamentosos son la neutropenia prolongada, la enfermedad injerto contra huésped aguda grave (grado \geq III) ó crónica extensa así como el tratamiento con dosis altas de corticosteroides y/o prolongadas.¹⁵ Los azoles de amplio espectro, itraconazol, voriconazol y posaconazol son activos frente a hongos filamentosos, especialmente frente al género *Aspergillus* y son utilizados como profilaxis antifúngica en las circunstancias previamente señaladas.¹⁰²

15. KA. Marr. *Blood* (2002)

96. J. Verhoef. *Eur J Cancer Clin Oncol* (1989)

97. N. Macesic. *Transplant Infect Dis* (2014)

98. M. Mikulska. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009)

99. JL. Goodman. *N Engl J Med* (1992)

100. KA. Marr. *Blood* (2000)

101. MA. Slavin. *J Infect Dis* (1995)

Los pacientes de riesgo en el alo-TPH para el desarrollo de infecciones por *Pneumocystis Jiroveci* y en quienes debe hacerse profilaxis son los siguientes: pacientes con cifras bajas de CD4 y/o linfopenia, aquellos en tratamiento para la EICH (corticoides, anti-TNF) ó aquellos con alteración en la función tímica¹⁰³. El fármaco más utilizado en nuestro medio para hacer profilaxis es el trimetropim-sulfametoxazol cada 12 horas 2-3 días por semana.¹⁰⁴ Aquellos pacientes que no toleran el cotrimoxazol pueden beneficiarse de la toma de pentamidina inhalada.¹⁰⁴

Profilaxis antivírica (aciclovir, ganciclovir)

Los pacientes seropositivos para el virus del herpes simple que reciben un alo-TPH deberán hacer profilaxis con aciclovir durante el período de neutropenia, ya que en ausencia de la misma el 85% de los pacientes desarrollaran una reactivación vírica.¹⁶

La profilaxis frente a la reactivación por CMV se puede realizar con valganciclovir en todos los pacientes seropositivos. Sin embargo, la toxicidad del fármaco a nivel renal y hematopoyético, contribuye a utilizar más frecuentemente la monitorización del antígeno viral pp65 en sangre y la instauración en fase precoz del tratamiento antiviral en caso de reactivación antes de que aparezca la enfermedad.

16. R. Saral. *NEJM* (1981)

102. AH. Groll. *Lancet Oncol* (2014)

103. *ECIL-2005*. (2013)

104. J. Gea-Banacloche. *Bone Marrow Transplant* (2009)

2. MODIFICACIONES EN LA PRÁCTICA DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL HUMV

El segundo centro en España, poco tiempo después del Hospital Clínico de Barcelona, en realizar un Alo-TPH fue el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, exactamente el 22 de Abril de 1980. En aquellos inicios el tratamiento de las complicaciones derivadas y más aún la prevención de las mismas era complejo, no sólo por las escasas herramientas diagnósticas, sino también por el pobre armamento terapéutico. En aquel entonces, se contaba con dos unidades de flujo laminar (la burbuja) donde se realizaban los trasplantes. Con el paso del tiempo, los procedimientos fueron mejorando y el trasplante se volvió cada vez más complicado con el uso de donantes alternativos.

Sin embargo, el 2 de Noviembre de 1999, la fachada del edificio de traumatología, anexo al edificio norte y sur donde se encontraba la unidad de trasplante, se desplomó. Esto originó un cambio en el funcionamiento hospitalario, ya que desde entonces el centro ha permanecido de manera constante en obras.

De acuerdo a los numerosos estudios reportados en los años 90 acerca de la utilidad de la antigenemia de CMV para la monitorización y el diagnóstico precoz de la reactivación viral en pacientes trasplantados, esta técnica se implantó previamente al año 2000. Del mismo modo, y de acuerdo con los estudios publicados a inicios del siglo XXI, en Mayo de 2005 se comienza a realizar la determinación de galactomanano en suero para la monitorización de la infección de *Aspergillus* durante el período de neutropenia y en pacientes que precisan tratamiento con esteroides.

En Septiembre de 2004, la aparición de un brote de *Legionella spp.* en el hospital dio lugar a la colocación en toda la planta de hematología, tanto en duchas como en lavabos de filtros de agua, a fin de evitar en lo posible un nuevo brote infeccioso.

A raíz de la publicación en el año 2007, del uso de posaconazol como profilaxis efectiva para las infecciones fúngicas filamentosas en pacientes con EICH que precisan tratamiento esteroideo, se extiende desde el año 2008 su uso en este subgrupo de pacientes.

En Marzo de 2008 se realiza el cambio de la planta de Hematología (antigua novena sur) a la décima planta del edificio de polivalentes. En el cambio, se mantiene la política de las habitaciones individuales para todos los pacientes, pero se incluyen ocho habitaciones con filtros HEPA. Hasta entonces, todos los pacientes que no podían entrar en las unidades de flujo laminar, se aislaban en habitaciones convencionales, sin ningún tipo de protección aérea.

Además de todos los cambios de prevención y control de las complicaciones infecciosas, y al igual que ha ocurrido en el resto del mundo, desde el año 2000 hasta el año 2013, la complejidad del trasplante se ha incrementado sustancialmente. La edad del receptor ha ido progresivamente aumentando, así como el uso de donantes no emparentados y/o con disparidad HLA. Esto ha generado, una disminución en el uso de regímenes intensivos sustituyendo la radioterapia o la ciclofosfamida a dosis altas, por la fludarabina y un incremento en el uso de combinaciones con tacrólimus y/o micofenolato en sustitución de la pauta clásica de ciclosporina y metotrexate como profilaxis de EICH.

JUSTIFICACIÓN
DEL ESTUDIO,
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Desde que se realizara en los años 60 el primer trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas con éxito, varios hechos han marcado un cambio en la presentación y en el tipo de infecciones asociadas a este procedimiento. Asimismo, la evaluación y el manejo adecuado de estos pacientes requieren del conocimiento de los múltiples factores que influyen en la etiología, manifestaciones y gravedad de los procesos infecciosos, y que pueden verse modificados de manera continua con el avance en los procedimientos del trasplante.

En el siglo XX, el uso de antimicrobianos profilácticos tales como las quinolonas, aciclovir, fluconazol y trimetoprim/sulfametoxazol modificaron la incidencia y gravedad de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas. Sin embargo, desde el año 2000 las indicaciones y la forma de realización del alo-TPH, regímenes de acondicionamiento, estrategias generales de soporte, así como el tipo de paciente y de donante han ido paulatinamente modificándose, de modo que hoy en día se realizan alo-TPH en pacientes de mayor edad, con diversas patologías en los que es probable que tengamos que utilizar un donante no familiar y ocasionalmente con disparidad HLA. Sobre estas líneas cabe pensar que el número de complicaciones infecciosas así como la morbi-mortalidad asociada se ha tenido que incrementar de manera paralela, sin embargo, la supervivencia del procedimiento hoy en día es mayor que hace 15 años, por tanto ¿de qué manera han evolucionado las complicaciones infecciosas durante este tiempo en nuestro centro y qué importancia han tenido los diferentes cambios del procedimiento sobre las mismas?

Partiendo de la hipótesis de que, aunque determinadas variables ligadas al paciente, a su enfermedad y al propio procedimiento favorecen el desarrollo de complicaciones infecciosas, el uso de regímenes menos ablativos y las medidas de vigilancia microbiológica y prevención, son claves como efecto protector en el desarrollo de las complicaciones infecciosas modificando de éste modo los resultados del alo-TPH, los objetivos primarios de este trabajo de tesis doctoral son:

1. Analizar de manera descriptiva cuáles son las características de una cohorte de pacientes tratados con un Alo-TPH en nuestro centro, entre los años 2000 y 2013, los factores de riesgo infeccioso y el tipo de complicaciones infecciosas, bacterianas, fúngicas y víricas, desarrolladas.
2. Analizar cuáles han sido los cambios más significativos del procedimiento entre los años 2000-2013 y si existen diferencias entre las diferentes etapas en cuanto a la incidencia, tiempo de aparición y tipo de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas (Citomegalovirus, Virus Varicela Zoster, Virus de Epstein-Barr y Poliomavirus) según las fases de riesgo y el período de trasplante.
3. Analizar si existe relación entre los cambios en el procedimiento y los cambios microbiológicos observados.
4. Analizar si los cambios del procedimiento han modificado la supervivencia de los pacientes.

PACIENTES Y
MÉTODOS

5.1 PACIENTES

La serie analizada incluye 518 pacientes consecutivos en los que se realiza un Alo-TPH entre el 1 de Enero de 2000 y el 31 de Diciembre de 2013 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

La finalización de la recogida de datos ha sido el 31 de Enero de 2014, por lo que el rango de seguimiento entre los pacientes vivos es de 1 mes a 15 años.

5.1.1 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD Y EXCLUSIÓN

Se analizan todos los pacientes, sin realizar ningún tipo de exclusión.

5.1.2 INDICACIÓN DE TRASPLANTE, TIPO DE DONANTE Y FUENTE DE CPH

La indicación definitiva del alo-TPH y la elección de la modalidad de trasplante, así como de la fuente de progenitores hematopoyéticos y la intensidad del acondicionamiento se deciden en una sesión específica semanal concebida para este fin. En esta sesión se hace una descripción pormenorizada de las circunstancias clínicas que concurren en cada caso y que justifican la indicación de un alo-TPH, así como la información precisa sobre potenciales donantes y la urgencia requerida para la realización del procedimiento.

La primera opción de donante es la de un hermano HLA idéntico. En aquellos casos que carecen del mismo, se realiza la búsqueda de un donante no emparentado a través del Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO), considerándose como aceptables aquellos con identidad en al menos 7 de 8 antígenos analizados u 8 de 10 antígenos analizados. En el caso de no disponer de un donante aceptable se valora la opción de realizar un trasplante de cordón umbilical o un trasplante haploidéntico.

El tipaje HLA de los pacientes y de sus donantes es siempre realizado y/o confirmado en el laboratorio de histocompatibilidad del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Salvo por razones del donante o en pacientes con alta carga de enfermedad, la fuente de progenitores hematopoyético de elección es la médula ósea.

En caso de existir varios donantes potenciales, siempre se da prioridad a aquellos que sean serológicamente idénticos con el paciente para CMV.

5.1.3 ACONDICIONAMIENTOS

Los regímenes de acondicionamiento que se usaron durante el periodo de estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Acondicionamientos utilizados en el HUMV según el tipo de patología.

Patología	Acondicionamiento
Leucemia Mieloide Aguda	BUCY, FluBu
Leucemia Linfoide Aguda	ICT-CY, BUCY, FluBu
Síndrome Mielodisplásico	BUCY, FluBu
Síndrome Mieloproliferativo Crónico	BUCY, FluBu, FluTreo
Linfoma No Hodgkin	FluMel
Linfoma de Hodgkin	FluMel
Mieloma Múltiple	FluMel
Leucemia Linfoide Crónica	FluMel
Aplasia - HPN	Cy-ATG, FluCyATG
Eritropatías	Flu-Treo-Thiotepa-ATG

5.1.4 PROFILAXIS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EICH

Profilaxis de EICH

Durante el período de estudio se distinguen diferentes estrategias de profilaxis de la EICH.

En todos los casos se administra un inhibidor de la calcineurina, Ciclosporina 1.5 mg/kg/12h IV iniciando el día -1 en donantes HLA idénticos ó Tacrólimus 0.03 mg/Kg en perfusión IV de 24 horas desde el día -1 en donante no emparentado con disparidad. Durante el seguimiento ambulatorio se continua con 3-5 mg/kg/12h por vía oral en el caso de la ciclosporina ó 0.12 mg/Kg/12h por vía oral en el caso del tacrólimus, con un descenso lento y progresivo comenzando entre el día +60 y el día +90 en ausencia de desarrollo de EICH con supresión completa del tratamiento el día +180 o antes cuando es posible. En ausencia de comorbilidad significativa, hiperferritinemia o deterioro de las pruebas de función hepática, el inhibidor de calcineurina se combina con Metotrexate en pauta corta (10 mg/m² el día +1 y 5 mg/m² el día +3 y +6). En caso contrario, se utiliza Micofenolato mofetil a dosis de 15 mg/Kg/12h por vía oral desde el día +1 con suspensión entre el día +30 o +50 según el tipo de trasplante.

En el caso de realización de un TSCU se utiliza la profilaxis según el protocolo vigente del momento y en el trasplante haploidéntico se utiliza la pauta del esquema de Baltimore con Tacrólimus y Micofenolato desde el día +5 de trasplante.

Diagnóstico de EICH

Para definir y graduar el desarrollo de EICH aguda y EICH crónica, se han utilizado los criterios clásicos (Tablas 2 y 3).¹⁰⁵⁻¹⁰⁶

105. D. Przepiorka. *BMT* (1995)

106. S.J. Lee. *Biol Blood Marrow Transplant* (2002)

Tabla 2. Graduación y clasificación de la EICH aguda cutánea, digestiva y hepática según criterios clínicos

Estadio	Piel	Digestivo	Hepático	
+	Exantema maculo-papular ≤ 25% de la SC	Diarrea de 500 -1000 ml/ día ó vómitos persistentes	Bilirrubina total entre 2-3 mg/dl	
++	Exantema maculo-papular del 25-50% de la SC	Volumen de diarrea de 1000-1500 ml/ día	Bilirrubina total entre 3-6 mg/dl	
+++	Eritrodermia generalizada	Volumen de diarrea mayor de 1500 ml/ día	Bilirrubina total entre 6-15 mg/dl	
++++	Descamación y/o ampollas	Dolor abdominal intenso, con o sin íleo.	Bilirrubina total > 15 mg/dl	
Grados	Piel	Digestivo	Hepático	Alteración funcional
I	+ a ++	0	0	0
II	+ a +++	+	+	+
III	++ a +++	++ a +++	++ ó +++	++
IV	++ a++++	++ a++++	++ a++++	+++ (compromiso vital)

Tabla 3. Diagnóstico y extensión de la EICH crónica.

Grado	Criterios
Limitada	<ul style="list-style-type: none"> ● Afectación cutánea limitada y/o ● Disfunción hepática debida a EICH crónica
Extensa	<ul style="list-style-type: none"> ● Afectación cutánea generalizada o ● Afectación cutánea limitada y/o disfunción hepática debida a EICH crónica, y al menos uno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Histología hepática con afectación crónica agresiva, necrosis o cirrosis. 2. Afectación ocular test de schirmer < 5mm 3. Afectación de las glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial 4. Afectación de cualquier otro órgano diana

Tratamiento de EICH

Los pacientes que desarrollan EICH aguda reciben tratamiento de primera línea con metilprednisolona a dosis entre 1 y 2 mg/kg/d seguido de un descenso gradual. En caso de precisar tratamiento de segunda línea, se valora entre la realización de fotoféresis extracorpórea ó anticuerpos monoclonales (anti-TNF, anti-IL2, anti-CD52) según la extensión y gravedad de la EICH.

Los pacientes que desarrollan EICH crónica son tratados con corticoides a dosis entre 0.5 y 2 mg/Kg solos o combinados con un inhibidor de la calcineurina en forma de pauta alterna. En caso de no respuesta se valoran tratamientos de segunda línea con fotoféresis extracorpórea, PUVA, anticuerpos monoclonales (anti-TNF ó anti-CD20), retinoides ó añadiendo o sustituyendo alguno de los inmunosupresores por Micofenolato mofetil o rapamicina fundamentalmente.

5.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE INFECCIÓN

5.2.1 INFECCIÓN BACTERIANA

Bacteriemia: Aislamiento de una bacteria en sangre. Un único cultivo positivo es suficiente para realizar el diagnóstico, salvo para los estafilococos coagulasa negativos, que deben de ser aislados en al menos dos hemocultivos. Las determinaciones con menos de dos semanas de diferencia del mismo patógeno y con la misma sensibilidad antimicrobiana se consideraron como un único aislamiento.¹⁰⁷

Neumonía bacteriana: Presencia de signos y síntomas compatibles y aislamiento de una bacteria en el esputo ó lavado bronco alveolar.

Infección del CVC: Aislamiento de un microorganismo en hemocultivos y en el cultivo del catéter, ó aislamiento de un microorganismo en el exudado de la zona de inserción del catéter.

107. Definitions of Infectious Diseases after Stem Cell Transplantation, IDWP group (2001)

Shock séptico: Sepsis asociada a hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg ó reducción > 40 mmHg de la basal) acompañado de signos de hipo perfusión y que no mejora a pesar de un aporte adecuado de fluidos.¹⁰⁸

5.2.2 INFECCIÓN FÚNGICA

Las infecciones fúngicas se clasifican según los criterios establecido por la EORTC en el año 2008 en posibles, probadas y probables (Tabla 4).¹⁰⁹

Tabla 4. Clasificación de las infecciones fúngicas según la EORTC.

Grado	Criterios
Probada	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Presencia de un hongo filamentosos</u> y signos de daño tisular asociado en el examen histopatológico, cito patológico o por microscopia directa de una muestra obtenida por aspiración con aguja o biopsia ó en una muestra estéril ó indicativo de patológico (cavidad sinusal, orina). ● <u>Presencia de un hongo levaduriforme</u> y signos de daño tisular asociado en el examen histopatológico, cito patológico o por microscopia directa de una muestra obtenida por aspiración con aguja o biopsia (excepto de mucosas) ó en una muestra estéril.
Probable	<ul style="list-style-type: none"> ● Presencia de un factor de riesgo del paciente (neutropenia profunda y/o prolongada, tratamiento esteroideo, tratamiento con inmunosupresores o inmunodeficiencia congénita) asociado a un criterio clínico (lesiones compatibles en prueba de imagen ó a la exploración) y un criterio micológico (visualización en cultivo o citología sobre muestra no estéril y/o detección de antígeno).
Posible	<ul style="list-style-type: none"> ● Presencia únicamente de un factor de riesgo del paciente (neutropenia profunda y/o prolongada, tratamiento esteroideo, tratamiento con inmunosupresores o inmunodeficiencia congénita) asociado a un criterio clínico (lesiones compatibles en prueba de imagen ó a la exploración) SIN tener un criterio micológico (visualización en cultivo o citología sobre muestra no estéril y/o detección de antígeno).

108. RC.Bone. *Chest* (1992)

109. B. De Pauw. *Clin Infect Dis* (2008)

Funguemia por levadura: Presencia de al menos un hemocultivo positivo para *Candida spp.* u otro hongo levaduriforme en un paciente con clínica compatible con infección.¹⁰⁷

Funguemia por hongo filamentoso: Presencia de un hemocultivo positivo para un hongo filamentoso excepto *Aspergillus spp.* y *Penicillium spp.* en un paciente con clínica compatible con infección.¹⁰⁷

Neumonía por *Pneumocystis Jiroveci*: Visualización de quistes en el examen citológico directo por tinción específica ó inmunofluorescencia sobre una muestra de secreciones respiratorias (esputo inducido, lavado o aspirado bronco alveolar) o tejido pulmonar.¹⁰⁷

5.2.3 INFECCIÓN VIRICA

Viremia: Presencia de un virus demostrado por cultivo, antigenemia o PCR en una muestra de sangre a interpretar en el contexto del paciente.¹⁰⁷

Infección por el virus de varicela zoster: ¹⁰⁷

- Infección localizada: Presencia de lesiones cutáneas en cielo estrellado con afectación de un dermatoma.
- Infección diseminada: Presencia de lesiones cutáneas en cielo estrellado con afectación de más de un dermatoma en un paciente con serología previa positiva (reactivación) o negativa (primoinfección) o afectación visceral.

Infección por citomegalovirus: ¹⁰⁷

- Infección: Presencia de proteínas virales y/o ácido nucleico en ausencia de daño orgánico.

107. *Definitions of Infectious Diseases after Stem Cell Transplantation, IDWP group (2001)*

- Enfermedad: Presencia de proteínas virales y/o ácido nucleico y presencia de signos, síntomas y/o daños histológicos orgánicos.

Infección por el virus de Epstein-Barr: ¹⁰⁷

- Viremia: Detección de un alto nivel de copias de DNA viral determinado por PCR en una muestra de sangre.¹⁰⁷
- Síndrome linfoproliferativo post trasplante (SLPT): Según la clasificación de la OMS¹¹⁰, se define SLPT probado como aquel que se diagnostica histológicamente, requiriéndose en aquellos pacientes con un diagnóstico previo de linfoma la presencia de proteínas de replicación viral (EBER, LMP1). El SLPT probable es aquel que presenta signos y/o síntomas sugestivos (fiebre no explicada, adenomegalias, esplenomegalia, linfocitosis) o masa tumoral en prueba de imagen asociada a una viremia de VEB superior a los 500 copias/ml.

5.2.4 FIEBRE NEUTROPÉNICA, DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

Neutropenia: Se considera neutropenia a una cifra de neutrófilos inferior a 500 células/ μ l o de 1000 células/ μ l con una caída previsible en las 48 horas siguientes inferior a 500 células/ μ l.¹⁰⁹

Fiebre neutropénica: La fiebre neutropénica (FN) se define como la aparición de fiebre (una toma de temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ó 38°C dos veces en un período de 12 horas), la inflamación local ó cualquier síntoma infeccioso en un paciente con una cifra de neutrófilos inferior a 500 neutrófilos/ mm^3 ó que se espera estén a dicho nivel o inferior en las 48h siguientes.¹¹¹

Según la presencia de inflamación local sugestiva de infección y la documentación microbiológica, los episodios de FN se separan en tres categorías¹¹¹:

- *Fiebre de origen desconocido (FOD):* Fiebre aislada sin datos inflamatorios ni

107. Definitions of Infectious Diseases after Stem Cell Transplantation, IDWP group (2001)

110. SH. Swerdlow. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (2008)

111. WT. Hughes. Clin Infect Dis (1997)

documentación microbiológica.

- *Infección clínicamente documentada*: Fiebre asociada a fenómenos inflamatorios como (neumonía, infección cutánea o celulitis) cuya causa patógena no puede ser probada o analizada.
- *Infección microbiológicamente documentada con o sin bacteriemia asociada*: Aislamiento microbiológico en hemocultivos, incluso cuando no exista foco infeccioso ó infección localizada, microbiológicamente documentada con o sin cultivos en sangre positivos.

Tratamiento

Una vez se detecta la presencia de fiebre neutropénica, se recoge urocultivo y hemocultivos, se solicita Rx tórax y se inicia de manera urgente el tratamiento empírico siempre con antibioterapia anti *Pseudomonas*, generalmente piperacilina-tazobactam 4 g/6-8h y antifúngico, habitualmente fluconazol a dosis de 100-200 mg/día, combinados con un glicopéptido en caso de mucositis grave o signos de infección a nivel cutáneo o del CVC. En caso de que el paciente tenga antecedentes de infección por un BGN multiresistente, se inicia tratamiento con meropenem. Si existen datos de inestabilidad hemodinámica¹⁰⁸ se inicia tratamiento con meropenem (1g/8h), amikacina (15-20 mg/Kg/24h) y teicoplanina (10 mg/Kg/24h). Una vez conocido el agente infeccioso se ajusta la antibioterapia, manteniéndose en todo momento el fármaco antipseudomónico y antifúngico hasta la recuperación granulocitaria ≥ 500 neutrófilos/mm³.

108. RC.Bone. *Chest* (1992)

5.3 MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y VIGILANCIA INFECCIOSA

5.3.1 MEDIDAS DE PREVENCIÓN AMBIENTAL

Los filtros de agua (Pall-Aquasafe™) se utilizan en las duchas y lavabos de todas las habitaciones de la unidad de hematología desde Septiembre de 2004. Estos dispositivos esterilizan el agua siguiendo las recomendaciones de la CDC, y se recambian periódicamente según el dispositivo entre 7 y 30 días.¹¹²

Los filtros de aire HEPA fueron instalados durante la construcción del nuevo edificio de hospitalización “2 de Noviembre”, de modo que los pacientes son aislados en habitaciones individuales con presión positiva y siguiendo las recomendaciones vigentes.¹¹³

5.3.2 MEDIDAS DE PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA

- Profilaxis antibacteriana:

No se administra durante el período de neutropenia. En caso de no poder vacunarse los pacientes para *S. pneumoniae*, se utiliza profilaxis con azitromicina.

- Profilaxis antivírica:

Durante el periodo de neutropenia se administra aciclovir (800 mg/12h ó 200-250 mg/m² cada 12 horas) en caso de que el paciente sea seropositivo para VHS. Posteriormente se continúa hasta la retirada de los inmunosupresores para prevenir la reactivación por VVZ. No se utiliza de rutina profilaxis anti-CMV con ganciclovir.

- Profilaxis antifúngica:

No se utiliza durante la fase de neutropenia excepto en aquellos pacientes que han tenido antecedentes previos de micosis, en cuyo caso se utiliza habitualmente voriconazol. Sin embargo sí se comienza desde el primer pico de fiebre con un tratamiento antifúngico precoz,

112. L. Schulster. *MMWR Recomm Rep* (2003)

113. M. Tomblyn. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009)

mayoritariamente fluconazol.¹¹⁴ Tras la recuperación granulocitaria, la profilaxis de hongos filamentosos se realiza con azoles de espectro extendido únicamente en aquellos pacientes que desarrollan enfermedad injerto contra huésped y precisan tratamiento con corticoides a dosis altas y/o por un tiempo prolongado, manteniéndose hasta la reducción del esteroide. La profilaxis de *Pneumocystis Jiroveci* se realiza con cotrimoxazol tras la recuperación granulocitaria y hasta el descenso de la inmunosupresión. En caso de no poder utilizarse, la profilaxis se sustituye por pentamidina inhalada mensual¹¹³.

- Profilaxis antiparasitaria: La profilaxis de *Toxoplasma gondii* se realiza con cotrimoxazol tras la recuperación granulocitaria y hasta el descenso de la inmunosupresión. En caso de no poder utilizarse, la profilaxis se sustituye por atovaquona oral.

5.3.3 MEDIDAS DE VIGILANCIA INFECCIOSA

Desde antes del año 2000 se realiza la determinación del antígeno pp65 del CMV utilizando sangre total.

Desde Mayo de 2005, se realiza la determinación del antígeno de galactomanano en nuestro centro. Para su realización se analiza en el servicio de microbiología de nuestro centro, el suero del paciente por medio de la técnica de ELISA según las recomendaciones del fabricante (Platelia *Aspergillus*; Bio-Rad). Durante el periodo de neutropenia, esta determinación se realiza dos veces por semana y el resultado se recibe 24h después. Durante el período de seguimiento ambulatorio, la determinación se realiza una vez a la semana y el resultado se recibe en un plazo máximo de 72 horas.

113. M. Tomblyn. *Biol Blood Marrow Transplant* (2009)

114. L. Yáñez. *ASH meeting* 2014.

5.4 ANALISIS ESTADÍSTICO

5.4.1 TIPO DE ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

Para la realización de este trabajo se ha diseñado un estudio retrospectivo de cohortes en una muestra de pacientes pediátricos y adultos que han recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos entre el 1 de Enero de 2000 y el 31 de Diciembre de 2013.

La recogida de datos (demográficos, del procedimiento, las complicaciones y la evolución) se ha realizado tomando como base el modelo diseñado por el EBMT (Med-B). Sobre el mismo, se han añadido algunos datos adicionales que responden a intereses investigacionales específicos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Los datos han sido introducidos y periódicamente actualizados en una base creada para el propósito de esta tesis en SPSS, sobre la cual se han determinado los diferentes análisis estadísticos.

Según el año de trasplante, se han generado 4 grupos para la realización de los análisis:

- Etapa 1. Pacientes que reciben un trasplante entre el 1 de Enero del 2000 y el 31 de diciembre del 2003.
- Etapa 2. Pacientes que reciben un trasplante entre el 1 de Enero del 2004 y el 31 de diciembre del 2006.
- Etapa 3. Pacientes que reciben un trasplante entre el 1 de Enero del 2007 y el 31 de diciembre del 2009.
- Etapa 1. Pacientes que reciben un trasplante entre el 1 de Enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2012.

Las variables recogidas para el estudio han sido:

- **Relacionadas con el paciente**

- Edad, sexo, enfermedad (Leucemia aguda, SMD, Linfoma no Hodgkin, Mieloma, Linfoma de Hodgkin, Aplasia, LLC, LMC, Mielofibrosis, Eritropatía, Otros) y fecha de diagnóstico, índice de masa corporal, analítica previa al trasplante (leucocitos/mm³, neutrófilos/mm³, hemoglobina g/dl, plaquetas mm³, glucemia mg/dl, creatinina mg/dl, albúmina g/dl, ferritina mg/dl, hipogammaglobulinemia), comorbilidad pre trasplante (presencia de diabetes SI/NO, esplenectomía previa SI/NO). Dado que el índice de Sorrow (HCT-CI) estaba disponible en menos del 30% de los pacientes, se desestimó su inclusión. Asimismo, se incluyó la serología pre trasplante para CMV, VVZ y VEB (positivo/negativo/no disponible).

- **Relacionadas con el donante**

- Edad, sexo, familiar o no emparentado, compatibilidad HLA con el paciente (SI/NO), serología pre trasplante para CMV y VEB (positivo/negativo/no disponible).

- **Relacionadas con el trasplante**

- Fecha de trasplante, estatus de la enfermedad (actividad/remisión), acondicionamiento (BUCY, ICT-CY, FluBu, FluMel, FluCy, Cy 200 mg/Kg, otros), intensidad (ablatoivo/no ablatoivo), uso de ATG (SI/NO), fuente de células progenitoras hematopoyéticas (médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical), tipo de profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped (Ciclosporina + Metotrexate, Ciclosporina + Micofenolato, Ciclosporina + corticoides, Ciclosporina sola, Tacrólimus + Metotrexate, Tacrólimus + Micofenolato, Corticoides, no profilaxis por trasplante singénico), fecha de ingreso y de alta hospitalaria, fecha de <100 y <500 neutrófilos/mm³ y de ≥100 y ≥500 neutrófilos/mm³, uso de NPT (SI/NO) y fechas de inicio y final de la misma, uso de G-CSF (SI/NO) y fechas de inicio y final del mismo, habitación de aislamiento (convencional, flujo laminar, filtro HEPA), tipo de catéter (tunelizado/no tunelizado) uso de filtros de agua (SI/NO), determinación del galactomanano (SI/NO).

- **Relacionadas con el seguimiento post trasplante**

- Determinación de pp65 en sangre (SI/NO), aparición de EICH agudo (SI/NO, fecha y grado I, II, III, IV), aparición de EICH crónico (SI/NO, fecha de aparición y grado limitado/extenso), Fecha de ultimo seguimiento y estatus (fallecido, vivo), causa de exitus (EICH, EICH + infección, Infección, enfermedad, SLPT, Segunda neoplasia no SLPT, otras causas), causa infecciosa de exitus (Neumococo, otros GP, BGN, Candida, Aspergillus, Zigomiceto, otro hongo filamentoso, CMV, Adenovirus, Otros virus).

- **Relacionadas con el desarrollo de fiebre neutropénica**

- Fecha y final del episodio de fiebre neutropénica, tipo de microorganismo (*S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, *S.hominis*, *S. aureus*, otros estafilococos, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. pyogenes*, otros estreptococos, *E. faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp*, *Listeria spp*, *Nocardia spp*, *Clostridium difficile*, *Rothia spp*, *Lactobacillus spp*, *E. coli*, otras escherichias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens/putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter baumannii*, otros acinetobacter, *Stenotrophomona maltophilia*, *Serratia marscensens*, *Moraxella catharrhalis*, *Salmonella enteritidis*, *Haemophilus influenzae*, *Fusobacterium*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter spp*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Aeromonas hydrophila*, *Brevundimonas spp*, *Capnocytophaga spp*, *Fusobacterium spp*, *Bacteroides fragilis*), y lugar de aislamiento (hemocultivos, urocultivo, heces, esputo, BAS/BAL, cutáneo, catéter, LCR, otros líquidos), clasificación del cuadro infeccioso (infección microbiológicamente documentada con bacteriemia, infección microbiológicamente documentada sin bacteriemia, infección clínicamente documentada, fiebre de origen desconocido, presencia de datos de gravedad (SI/NO).

- **Relacionadas con el desarrollo de infección bacteriana**

- Fecha de documentación, tipo de microorganismo (*S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, *S.hominis*, *S. aureus*, otros estafilococos, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. pyogenes*, otros estreptococos, *E. faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp*, *Listeria spp*, *Nocardia spp*, *Clostridium difficile*, *Rothia spp*, *Lactobacillus spp*, *E. coli*, otras escherichias,

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas fluorescens/putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter baumannii*, otros acinetobacter, *Stenotrophomona maltophilia*, *Serratia marscensens*, *Moraxella catharrhalis*, *Salmonella enteritidis*, *Haemophilus influenzae*, *Fusobacterium*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter spp*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Aeromonas hydrophila*, *Brevundimonas spp*, *Capnocytophaga spp*, *Fusobacterium spp*, *Bacteroides fragilis*), y lugar de aislamiento (hemocultivos, urocultivo, heces, esputo, BAS/BAL, cutáneo, catéter, LCR, otros líquidos) . Se recogen un máximo de 9 episodios por paciente.

- Relacionadas con el desarrollo de infección fúngica

- Fecha de documentación, tipo de microorganismo (*Candida spp*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *Criptococo*, *Rhodotorula*, *Aspergillus spp*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Alternaria spp*, *Fusarium spp*) y lugar de aislamiento (hemocultivos, esputo, BAL/BAS, histológico, otros líquidos). Clasificación según la EORTC (Probable, Probada). Se recogen un máximo de 2 episodios por paciente.

- Relacionadas con el desarrollo de infección vírica

- CMV: Fecha de documentación, tipo de infección (viremia/enfermedad), episodios de repetición ((SI/NO).

- JC/BK: Fecha de documentación, tipo de infección (cistitis hemorrágica /leucoencefalopatía).

- VVZ: Fecha de documentación, tipo de infección (localizada/sistémica).

- VEB: Fecha de documentación, tipo de infección (viremia/SLPT).

- Adenovirus, VRS, Otros virus respiratorios, VHS, Enterovirus: Presencia de infección (SI/NO)

5.2.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Las **variables categóricas** han sido analizadas en frecuencia y porcentaje y representadas como diagramas de barras o diagramas de sectores.

Las **variables numéricas continuas** han sido analizadas según el test de Kolmogorov-Smirnoff para definir su distribución. Aquellas que cumplen con una distribución normal se analizan según la media y desviación estándar y son representadas gráficamente por un histograma. Aquellas que no presentan una distribución normal se analizan con la mediana y rangos intercuartílicos y gráficamente se representan por diagramas de cajas.

5.2.3 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Para el estudio comparativo de los patrones de cambio entre las diferentes etapas, se realizaron los siguientes estudios:

- a) La comparación de **dos variables cualitativas** se ha realizado utilizando el test de Chi^2 ó de Fisher y han sido representadas con gráficos de barras o de sectores utilizando las frecuencias relativas.
- b) Para realizar la comparación de **variables continuas**, inicialmente se ha determinado si estas presentan una distribución normal ($p > 0.05$) por medio del análisis de Kolmogorov-Smirnoff. Aquellas que presentan una distribución normal son analizadas de manera univariable con el test t de Student y de manera multivariable con el test de análisis de la varianza. Las variables que no presentan una distribución normal han sido analizadas de manera univariable con el test de U Mann-Whitney y de manera multivariable con el test de Kruskal-Wallis. Gráficamente están representadas por un diagrama de barras de error.

c) Para analizar la influencia de los cambios observados en el procedimiento sobre el desarrollo de complicaciones infecciosas así como su impacto en la supervivencia del trasplante se han realizado los análisis de Kaplan-Meier y test de regresión de Cox según el modelo "Forward Conditional" con aquellos parámetros relacionados con el paciente, el procedimiento y los factores de riesgo infeccioso que entre las cuatro etapas muestran diferencias estadísticamente significativas, así como aquellos parámetros conocidos según la literatura y reportados en el apartado de revisión del tema.

Se consideró en todos los test realizados la presencia de una diferencia significativa cuando $p < 0.05$.

Los datos han sido analizados con el programa estadístico SPSS v.15.0

RESULTADOS

6.1 ANALISIS DESCRIPTIVO

6.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE Y FACTORES DE RIESGO INFECCIOSO

Para la realización del estudio se analizaron 518 trasplantes procedentes de 501 pacientes, realizados entre el 1 de Enero del año 2000 y el 31 de Diciembre del año 2013. Toda la información acerca de las características clínicas, del procedimiento y los factores de riesgo infeccioso del trasplante se recogen en las Tablas 5,6 y 7.

La media de edad de la serie en el momento del alo-TPH fue de 42 años y la leucemia aguda fue la patología más trasplantada. El 56% de los pacientes recibió dos o más líneas de quimioterapia previas al alo-TPH, en el 21% un auto-TPH y en el 7% un trasplante alogénico. El 51% de los pacientes se encuentra en remisión completa y el tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad hasta el trasplante se sitúa en los 30 meses (Tabla 5).

El 78% de los trasplantes realizados proceden de un donante HLA idéntico, siendo entre ellos de un donante familiar en el 64% de los casos. El acondicionamiento fue de intensidad reducida en el 33% de los pacientes y en el 66% se utilizó fludarabina como parte del mismo. En la profilaxis de EICH, el 88% de los pacientes recibió ciclosporina como inhibidor de calcineurina, el 35% micofenolato mofetil en sustitución del metotrexate y en el 22% globulina antitimocítica (ATGAM, Timoglobulina, ATG-Fresenius). En el 68% de los trasplantes la fuente de células progenitoras utilizada fue la médula ósea y en el 44% de los pacientes se utilizó factor de crecimiento granulocitario. El tiempo de neutropenia inferior a los 100 y 500 neutrófilos/mm³ fue de 9 días y 14 días respectivamente, y la media de ingreso hospitalario fue de 33 días (Tabla 6).

Desde el punto de vista del riesgo infeccioso, salvo la presencia de hiperferritinemia e hipogammaglobulinemia en el 54% y 38% de los alo-TPH, el resto de parámetros analíticos se situó en rango normal, al igual que el índice de masa corporal (Tabla 5). Asimismo, dentro de

los factores de riesgo infeccioso relacionados con el paciente y con el procedimiento, es de destacar que menos del 5% de los trasplantes se realizaron en pacientes diabéticos y en el 67% de los trasplantes se utilizó un catéter tunelizado. La habitación de aislamiento en el 76% de los casos tiene filtro de agua y en el 50% tiene además, filtro HEPA.

Por último, de 480 trasplantes evaluables para EICHa, 83 (17.3%) presentaron un grado III-IV y de 384 trasplantes evaluables para EICHc, 86 (22.4%) presentan una forma extensa.

Tabla 5. Características clínicas de los 518 alo-TPH.

	518 alo-TPH
Hombre, n (%)	281 (54.2)
Edad, años *	42.41 (16.67)
Enfermedad, n (%)	
Leucemia Aguda/SMD	287 (55.4)
LNH / Linfoma de Hodgkin	77 (14.9)
Otras neoplasias	122 (23.6)
No enfermedad maligna	32 (6.2)
Líneas previas de tratamiento, n (%)	
No tratamiento	41 (7.9)
1 línea	187 (36.1)
2 or más líneas	290 (56.0)
Auto-TPH previo, n (%)	109 (21.0)
Alo-TPH previo, n (%)	37 (7.1)
Índice de masa corporal *	25.31 (\pm 5.07)
Leucocitos, cel./ μ l *	6782 (\pm 19878)
Neutrófilos, cel./ μ l *	3574 (\pm 9059)
Linfocitos, cel./ μ l *	1840 (\pm 5695)
Hemoglobina, g/dl *	10.91 (\pm 2.20)
Plaquetas, cel./ μ l *	152738 (\pm 122728)
Glucosa, mg/dl *	101.09 (\pm 27.32)
Creatinina, mg/dl *	0.85 (\pm 0.25)
Albumina, g/dl *	4.21 (\pm 0.42)
Ferritina > 1000 ng/ml *	169 (54.2)**
Hipogammaglobulinemia, n (%)	199 (38.4)

*Media (\pm Desviación estándar). SMD: Síndrome mielodisplásico. Alo-TPH: Trasplante alogénico.

** Ferritina valorable en 312 pacientes.

Tabla 6. Características del procedimiento de los 518 alo-TPH.

	518 alo-TPH (%)
Meses desde Dx al Alo-TPH *	30.3 (± 37.6)
Tipo de donante, n (%)	
Donante familiar HLA idéntico	261 (50.4)
Donante no emparentado HLA idéntico	144 (27.8)
Donante HLA dispar	113 (21.8)
Fuente de Células Progenitoras, n (%)	
Médula ósea	350 (67.6)
Sangre Periférica	156 (30.1)
Cordón umbilical	12 (2.3)
Remisión completa al trasplante, n (%)	256 (51.4)
Días de ingreso hospitalario *	33.4 (± 13.4)
RIC como acondicionamiento, n (%)	173 (33.4)
Acondicionamiento con Fludarabina, n (%)	342 (66.0)
Inhibidor de calcineurina, n (%)	
Ciclosporina	454 (87.6)
Tacrólimus	56 (10.8)
Profilaxis con Micofenolato, n (%)	179 (34.5)
Profilaxis con ATG, n (%)	113 (21.8)
Uso de NPT, n (%)	245 (47.3)
Días de NPT*	12.9 (± 12.73)
Uso de G-CSF, n (%)	228 (44.0)
Días de G-CSF *	11.2 (±7.03)
Tiempo de seguimiento global, meses*	30.0 (±32.05)

*Media (± Desviación estándar). Dx: Diagnóstico. Alo-TPH: Trasplante alogénico. RIC: Régimen de intensidad reducida. ATG: Globulina antitumoral. NPT: Nutrición parenteral. G-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas.

Tabla 7. Factores de riesgo infeccioso de los 518 alo-TPH.

	518 alo-TPH (%)
Diabetes, n (%)	22 (4.3)
Serologías CMV, n (%)	
Receptor (+) / Donante (+)	255 (49.2)
Receptor (+) / Donante (-)	121 (23.4)
Receptor (-) / Donante (+)	55 (10.6)
Receptor (-) / Donante (-)	77 (14.9)
Vía central, n (%)	
Tunelizada	347 (67.0)
CVC yugular/subclavia	146 (28.2)
Habitación de aislamiento, n (%)	
Convencional	102 (19.7)
Flujo Laminar	147 (28.4)
HEPA	261 (50.4)
Uso de Filtros de Agua, n (%)	392 (75.7)
Determinación de Antigenemia CMV, n (%)	518 (100)
Determinación de Galactomanano, n (%)	369 (71.2)
Mucositis grave, n (%)	233 (53.5)
Días de neutropenia < 100/mm ³ , media (± DE)	8.85 (± 7.48)
Días de neutropenia < 500/mm ³ , media (± DE)	13.31 (± 9.12)
Fallo de implante primario, n (%)	24 (4.6)
EICH agudo, n (%) / grado III-IV, n (%)	265 (55.2) /83 (17.3)
EICH crónico, n (%) / extenso n (%)	223 (58.1) / 86 (22.4)

CMV: Citomegalovirus. CVC: Catéter venoso central. EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

Con una mediana de seguimiento de toda la serie de 18 meses (IQL 4-47), se documentaron 1070 aislamientos bacterianos, 71 infecciones fúngicas y en 291 trasplantes se detectó al menos una reactivación ó primo-infección viral.

6.1.2 COMPLICACIONES INFECCIOSAS

6.1.2.1 INFECCIONES BACTERIANAS

Ciento treinta y seis alo-TPH (26.3%) no presentaron ninguna infección bacteriana a lo largo del seguimiento post-trasplante. En los 382 trasplantes restantes se realizaron un total de 1070 aislamientos bacterianos, 530 (49.4%) durante los primeros 30 días, 270 (25.3%) del día +31 al día +100 de trasplante y 270 (25.3%) a partir del día +101. Aunque los hemocultivos fueron la fuente más frecuente de aislamiento, a partir del mes de trasplante las infecciones urinarias y respiratorias aumentaron en frecuencia (Tabla 8).

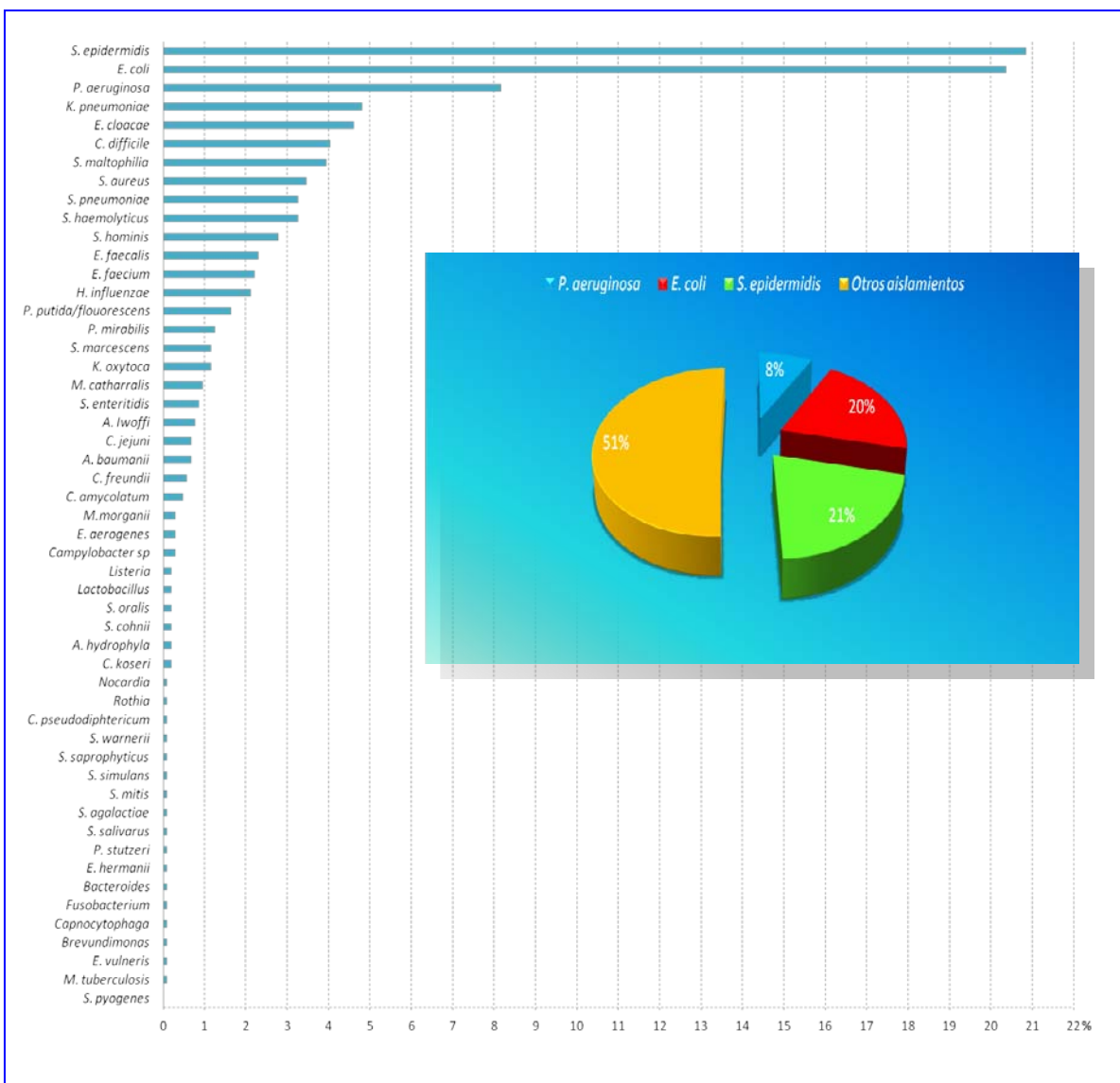
Tabla 8. Distribución de los 1070 aislamientos bacterianos.

Infecciones bacterianas	Antes del día +30	Día +31 al día +100	Después del día +101	Total
Trasplantes evaluables	518	412	411	
Tx con infección bacteriana	307 (59.3%)	132 (32.0%)	119 (28.9%)	
Número de aislamientos	530	270	270	1070
Día de aislamiento *	9 (± 7)	58 (± 19)	345 (± 285)	
Número de aislamientos *	1.7 (± 0.99)	2.1 (± 1.40)	2.3 (± 1.66)	
Gram Positivos	259 (48.9%)	107 (39.6%)	109 (40.4%)	475 (44.4%)
Gram Negativos	271 (51.1%)	162 (60.0%)	161 (59.6%)	594 (55.5%)
Micobacterias	0 (0)	1 (0.4%)	0 (0)	1 (0.1%)
Hemocultivos	350 (66%)	132 (48.9%)	105 (38.8%)	586 (54.8%)
Urocultivo	97 (18.3%)	82 (30.4%)	68 (25.2%)	248 (23.2%)
Coprocultivo	32 (6.0%)	13 (4.8%)	14 (5.2%)	59 (5.5%)
Respiratorio	28 (5.3%)	37 (13.7%)	70 (25.9%)	135 (12.6%)
Catéter	21 (4.0%)	3 (1.1%)	7 (2.6%)	31 (2.9%)
Otro	2 (0.4%)	3 (1.1%)	6 (2.2%)	11 (1.0%)
Exitus por infección bacteriana	26 (5.0%)	14 (3.4%)	10 (2.4%)	50 (9.7%)

*Media (± desviación estándar). Tx: Trasplante

En 475 casos (44.4%) se aisló una bacteria Gram-positiva (428 aerobias, 47 anaerobias), en 594 (55.5%) una bacteria Gram-negativa (591 aerobias, 3 anaerobias) y en 1 caso (0.1%) una Micobacteria. El 50% de todos los aislamientos están representados por tres bacterias, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Figura 8). En todos los períodos, las bacterias Gram-negativas fueron más frecuentemente aisladas que las bacterias Gram-positivas, siendo el ratio global entre Gram-Positivo/Gram-Negativo de 0.79 (Tabla 8).

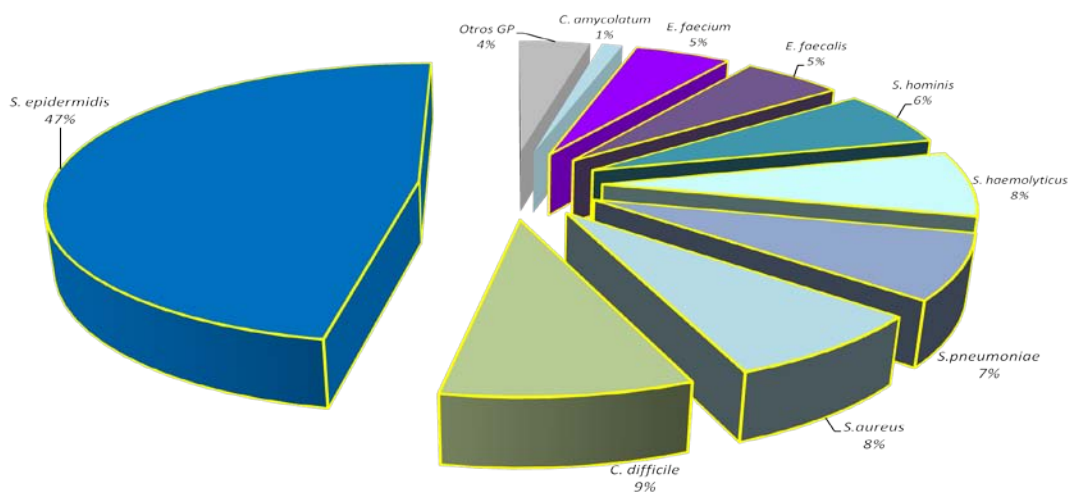
Figura 8. Porcentaje del total de aislamientos bacterianos



Las infecciones por estafilococos coagulasa negativa, *Staphylococcus epidermidis* (47%), *S. hominis* (6%) y *S. haemolyticus* (8%), *Clostridium difficile* (9%), *Staphylococcus*

aureus (8%) y *Streptococcus pneumoniae* (7%) así como los enterococos [*E. faecium* (5%) y *E. faecalis* (5%)] representaron el 90% de todos los aislamientos por bacterias Gram-positivas (Figura 9). La bacteria Gram-positiva anaerobia más aislada fue *Clostridium difficile* (42/47).

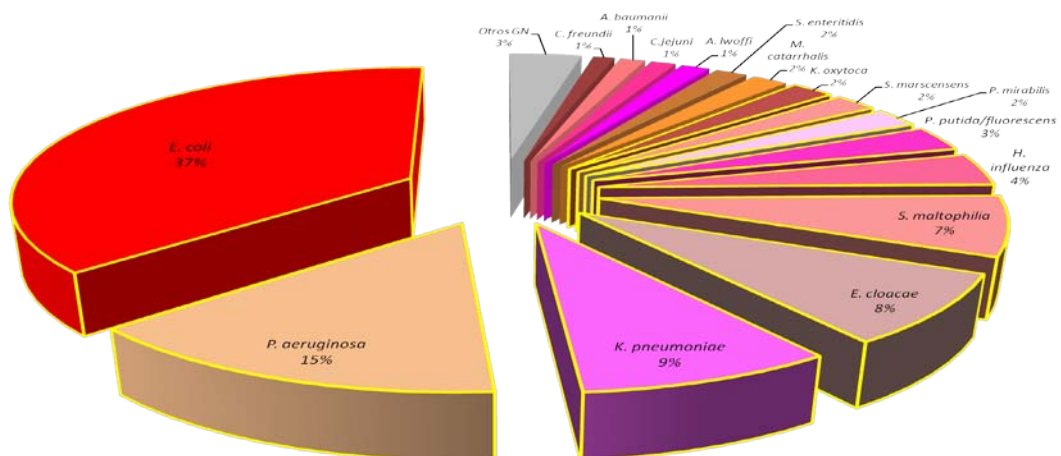
Figura 9. Distribución de los aislamientos de Bacterias Gram-Positivas



Señaladas con borde en amarillo, las bacterias que representan el 90% de los aislamientos por Gram-Positivos.

Las enterobacterias, fundamentalmente *Escherichia coli* (37%), *Klebsiella pneumoniae* (9%) y *Enterobacter cloacae* (8%), junto con los bacilos no fermentadores, *Pseudomonas aeruginosa* (15%) y *Stenotrophomona maltophilia* (7%) fueron los microorganismos más frecuentemente aislados dentro de las bacterias Gram-negativas. Las bacterias Gram-negativas anaerobias representan el 0.5% de los aislamientos (Figura 10).

Figura 10. Distribución de los aislamientos de Bacterias Gram-Negativas



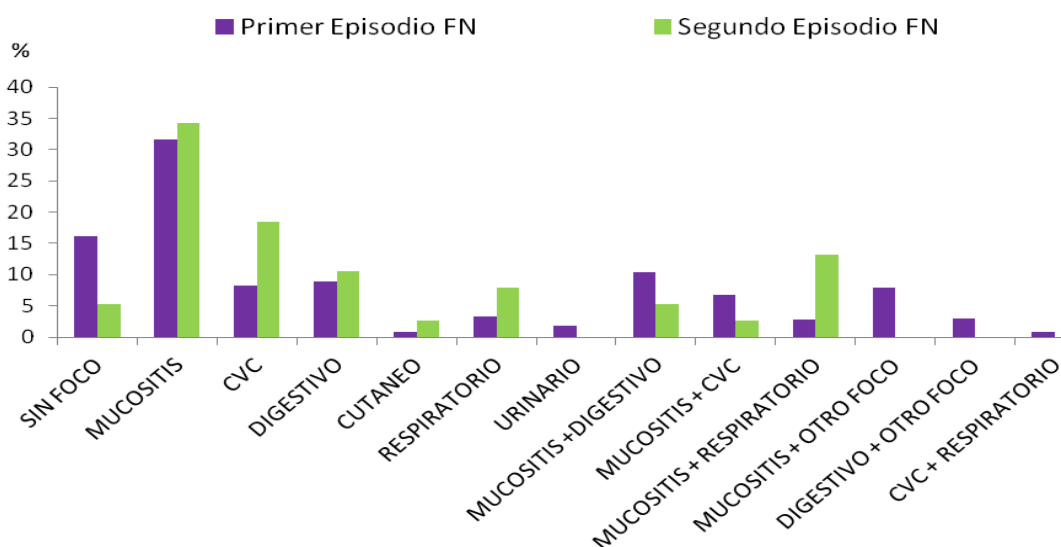
Señaladas con borde en amarillo, las bacterias que representan el 90% de los aislamientos por Gram-negativos.

Complicaciones propias de cada fase

Fase precoz: Fiebre neutropénica

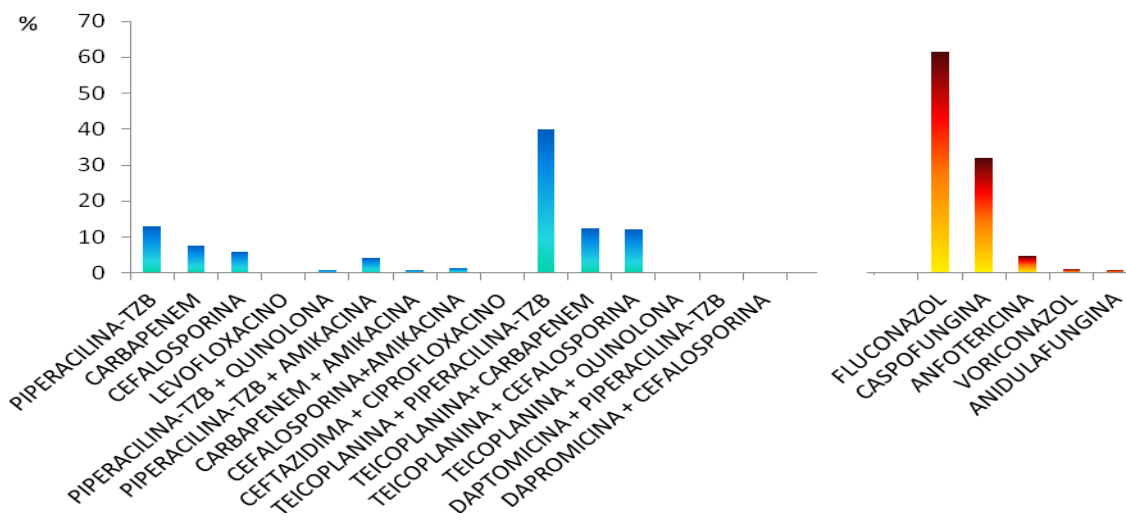
En 423 (81.6%) alo-TPH se observó fiebre neutropénica (FN) en la fase posterior a la infusión de CPH. De ellos, 343 (81.0%) fue en un único episodio con una mediana de duración de 3 días y en 64 (15.1%) en forma de dos o más episodios con una mediana de duración de 4 días. En 16 pacientes no hay información sobre el número de episodios infecciosos. En el primer episodio de FN, 122 (30%) alo-TPH presentaron mucositis aislada y 97 (23.8%) combinada con otro foco infeccioso (catéter, digestivo, cutáneo, respiratorio o urinario). La mucositis también es el foco más frecuente en el segundo episodio febril estando presente en el 55.3% de los trasplantes (Figura 11). De los 407 pacientes, 41 (10.1%) han presentado datos de infección grave (sepsis grave o shock séptico), falleciendo 17 de ellos.

Figura 11. Distribución de los focos infecciosos en el primer y segundo episodio de FN.



Analizando el tratamiento antibiótico administrado en el primer episodio de FN, 242 (59.5%) de los alo-TPH recibieron la combinación de un fármaco antipseudomónico, fundamentalmente piperacilina-tazobactam (61.6%), y un glicopéptido. Del mismo modo, 227 (55.8%) alo-TPH recibieron fluconazol y 118 (29.0%) caspofungina como antifúngicos en el primer episodio de FN (Figura 12).

Figura 12. Tratamiento antibiótico (azul) y antifúngico (rojo) utilizado en el primer episodio de FN.



En 223 alo-TPH con FN se realizó un aislamiento microbiológico, fundamentalmente en los hemocultivos (78.9%). Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron estafilococos coagulasa negativa, fundamentalmente *S.epidermidis* (26.5%), seguido por las enterobacterias *E.coli* (17%) y *K. pneumoniae* (5.4%) y los bacilos Gram-negativos no fermentadores, destacando *P. aeruginosa* (5.8%). De los 71 cultivos con aislamiento para BGN que han sido evaluados para el análisis de resistencia antibiótica, en 7 (9.9%) se detectó la presencia de beta-lactamasas, en 5 (7.0%) una resistencia a los aminoglucósidos (5 *Pseudomonas spp*), y en 31 (43.6%) una resistencia a quinolonas. No se observó en el análisis ningún microorganismo con resistencia a los carbapenemes.

Fase temprana y tardía: Enfermedad injerto contra huésped y CMV

Una vez que se ha producido la recuperación granulocitaria, la presencia de una EICH grave aguda III-IV o crónica extensa, así como la infección por citomegalovirus, se asocian significativamente con una mayor probabilidad de desarrollar infecciones bacterianas en las fases posteriores al día +30 de trasplante (Figura 13 a-d).

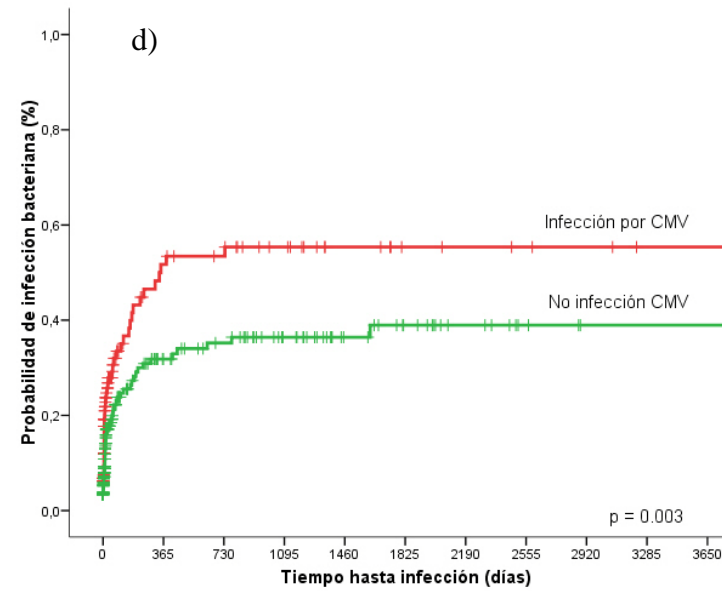
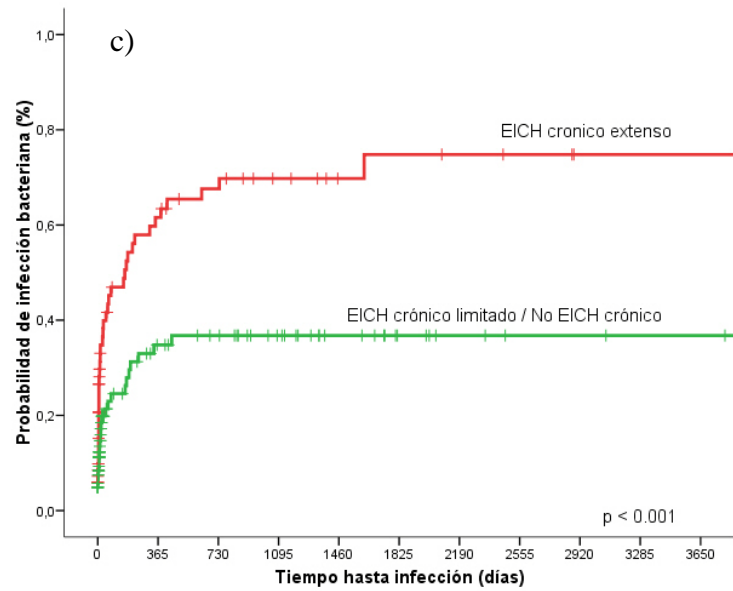
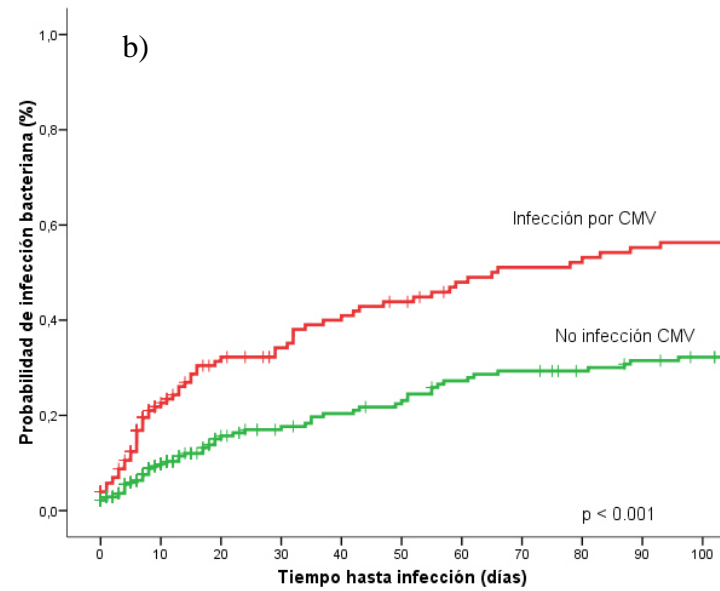
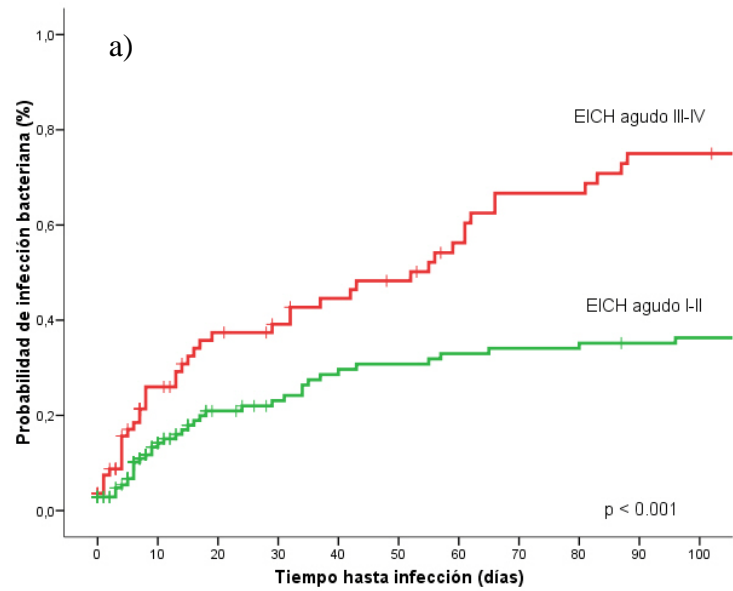


Figura 13. Probabilidad de infección bacteriana en la fase temprana según el grado de EICH aguda (a) y el desarrollo de infección/enfermedad por CMV (b) y en la fase tardía de trasplante según el grado de EICH crónica (c) y el desarrollo de infección/enfermedad por CMV (d).

6.1.3 INFECCIONES FÚNGICAS

En los 518 alo-TPH, se documentaron un total de 71 infecciones fúngicas (13.7%), 43 probadas y 28 probables, representadas en su mayoría por hongos filamentosos (Figura 14). Los hongos filamentosos aumentan en frecuencia a partir del mes de trasplante, por lo tanto, fuera del período de neutropenia, y fundamentalmente en forma de infección respiratoria. De manera inversa, las infecciones probadas fueron más frecuentes en las fases iniciales del trasplante (Tabla 9).

Figura 14. Distribución de las infecciones fúngicas.

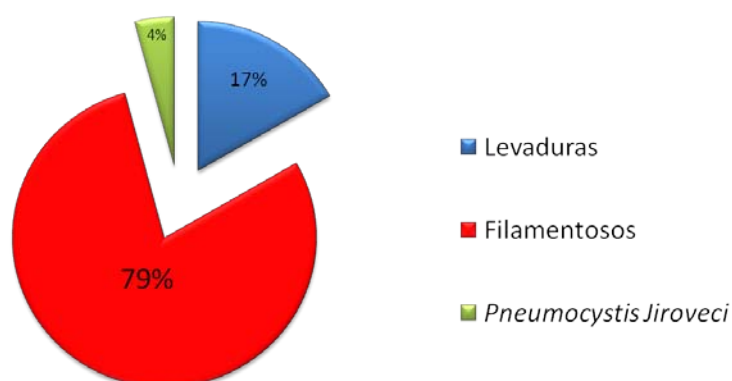


Tabla 9. Características de las 71 infecciones fúngicas según tipo de aislamiento y técnica diagnóstica.

IFI	Total de aislamientos	Mohos (%)	Levaduras (%)	<i>P. Jiroveci</i> (%)	PBD (%)	PBL (%)
Fase Previa	16	9 (56.3)	7 (46.7)	0 (0)	13 (81.3)	3 (18.7)
Fase Temprana	27	23 (85.2)	4 (14.8)	0 (0)	16 (59.3)	11 (40.7)
Fase Tardía	28	24 (85.7)	1 (3.6)	3 (10.7)	14 (50.0)	14 (50.0)

Lev: Levaduras. PBD: Probada. PBL: Probable.

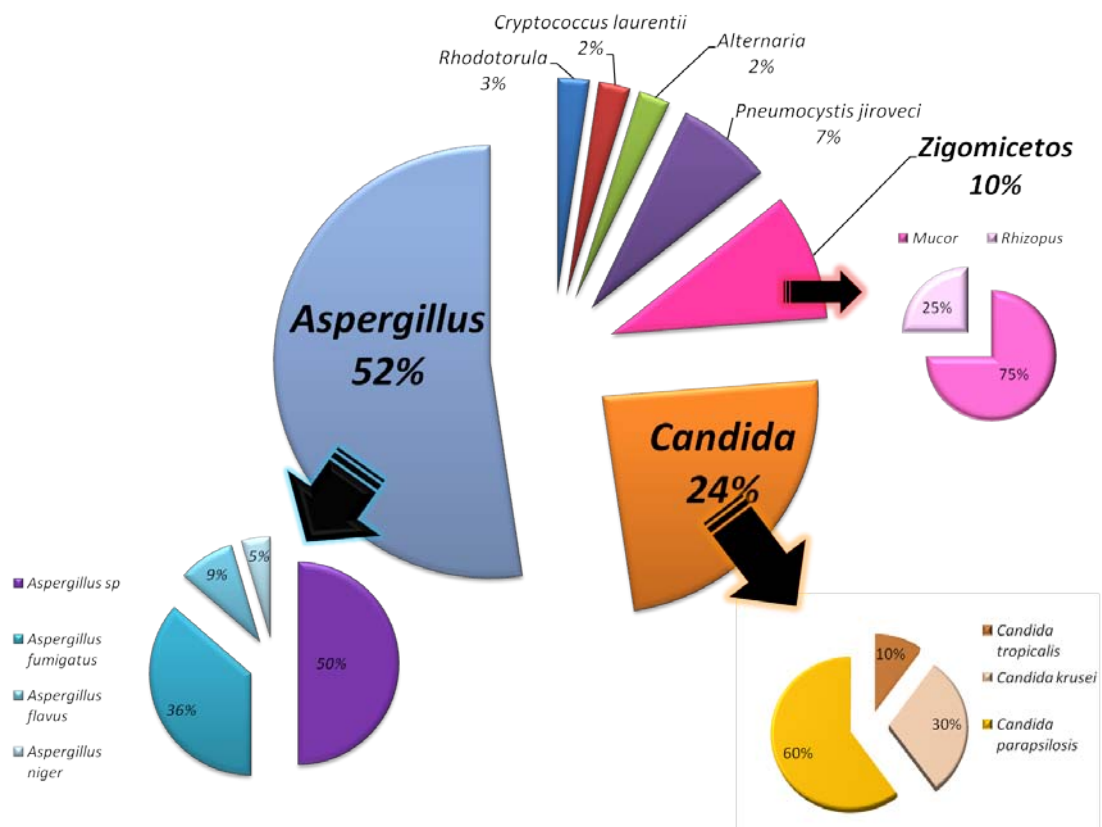
IFI	GM (%)	Hemo (%)	Respiratorio (%)	Histología (%)	Otros (%)
Fase Previa	2 (12.5)	7 (43.8)	3 (18.8)	4 (25.0)	0 (0)
Fase Temprana	3 (11.1)	3 (11.1)	9 (33.3)	10 (37.0)	2 (7.4)
Fase Tardía	4 (14.3)	0 (0)	15 (53.6)	8 (28.6)	1 (3.6)

GM: Galactomanano. Hemo: Hemocultivos. Respiratorio: Cultivo en esputo y/o Lavado bronco-alveolar. Histo: Histología. Otros: Cutáneo, catéter o reservorio, LCR, L. ascítico.

Infecciones fúngicas probadas.

De las 43 infecciones fúngicas probadas, los hongos filamentosos representaron más del 60% de los aislamientos. *Aspergillus spp.* fue la especie más frecuentemente aislada dentro de los mohos, seguido por los zigomicetos. Los hongos levaduriformes estaban representados mayoritariamente por *Candida*, siendo todas ellas del género no albicans. Todas las infecciones por *Pneumocystis Jiroveci* se desarrollaron después del tercer mes y se documentaron tanto a nivel microbiológico como histológico. (Figura 15).

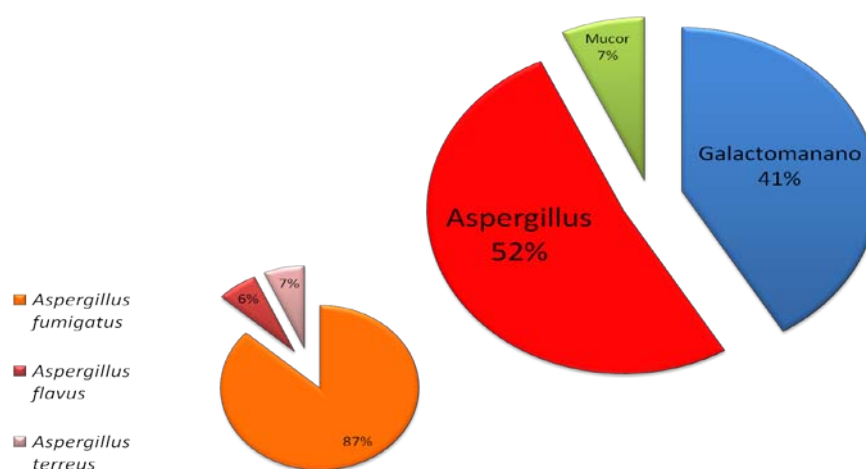
Figura 15. Distribución de las infecciones fúngicas probadas.



Infecciones fúngicas probables

El total de las 29 infecciones fúngicas probables, estuvieron representadas por hongos filamentosos del tipo *Aspergillus* y zigomicetos, o por la positividad para el galactomanano en muestras pulmonares o serológicas junto con la presencia de imágenes radiológicas compatibles con una infección fúngica. (Figura 16).

Figura 16. Distribución de las infecciones fúngicas probables.



6.1.4 INFECCIONES VÍRICAS

De los 518 alo-TPH, en 291 (56.2%) se detectó una reactivación y/o primo-infección vírica. Entre ellas, la más frecuente fue la relacionada con el CMV, seguida por el virus JC/BK, el VVZ, los virus respiratorios, los adenovirus y el VEB (Tabla 10).

Tabla 10. Infecciones víricas en 291 alo-TPH.

CMV infección (%)	CMV enfermedad (%)	JC/BK (%)	VVZ localizada (%)	VVZ diseminada (%)	VEB viremia (%)	VEB SLPT (%)	Virus resp. (%)	Adenovirus (%)
180 (34.7)	58 (11.2)	97 (18.7)	52 (10.0)	11 (2.1)	14 (2.7)	10 (1.9)	53 (10.2)	30 (5.8)

CMV: Citomegalovirus. VVZ: Virus varicela zoster. VEB: Virus de Epstein Barr. SLPT: síndrome linfoproliferativo post trasplante

De los 180 (34.7%) alo-TPH que desarrollaron infección por CMV, en 78 (43.3%) la infección fue de repetición y 58 (32.2%) desarrollaron enfermedad citomegálica. El día medio de positividad para el CMV fue el día +43 de trasplante. Del total de pacientes con infección por CMV, 97 (53.9%) pacientes han fallecido y en 30 (30.9%) la muerte se atribuyó a la infección citomegálica.

En 97 (18.7%) alo-TPH se ha detectado una PCR positiva para el virus JC/BK. Salvo un paciente que desarrolló una Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, todas las infecciones por virus JC/BK se presentaron en forma de cistitis hemorrágica siendo la mediana de tiempo de presentación de 45 días desde la realización del trasplante.

En 63 (12.1%) alo-TPH se ha observado una infección por VVZ, siendo en 5 (7.7%) de ellos una primo-infección. La afectación multimetamérica se observó en 10 pacientes y 1 desarrolló una afectación sistémica (neumonía).

Catorce (2.7%) alo-TPH han presentado viremia por VEB, y de ellos, 10 (71.4%) han desarrollado posteriormente un síndrome linfoproliferativo con una mortalidad del 50%.

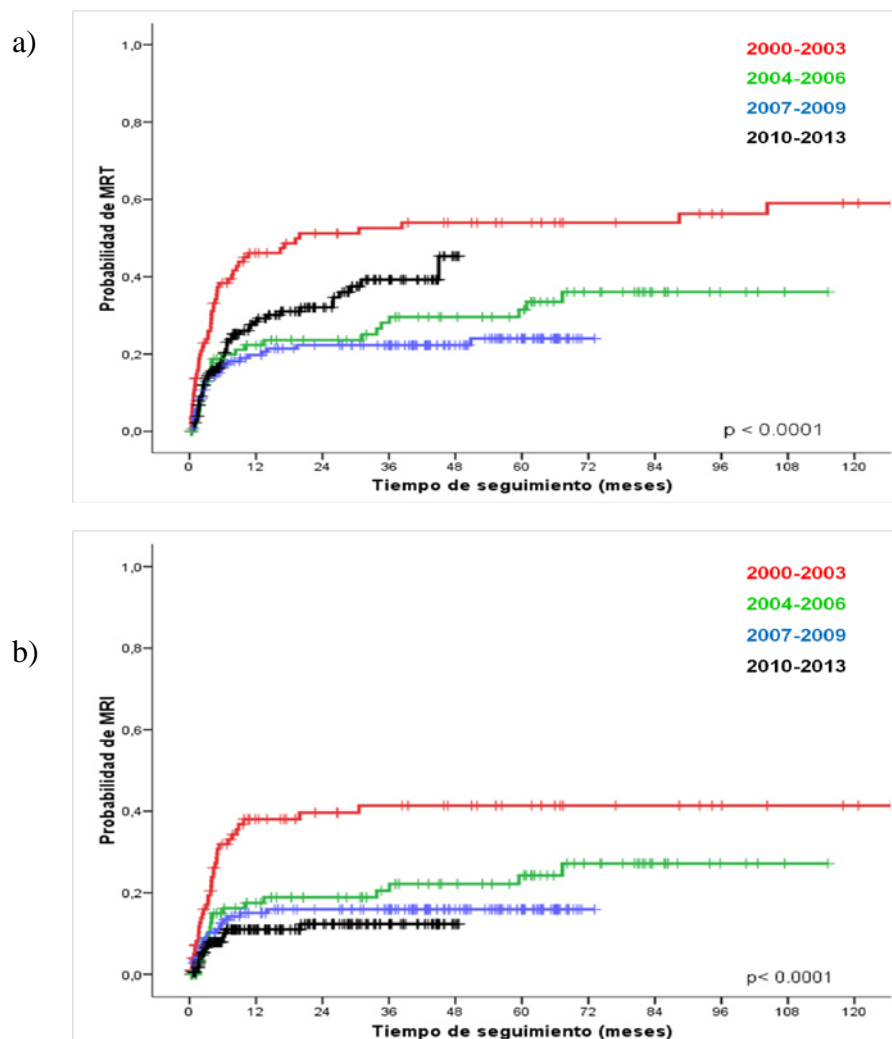
En 53 (10.2%) alo-TPH se registró alguna infección por virus respiratorios, en 40 (75.5%) por virus influenza, para-influenza, rinovirus, coronavirus ó metapneumovirus y 13 (24.5%) por el virus respiratorio sincitial. En 30 (5.8%) alo-TPH se documentó una PCR positiva para adenovirus, pero sólo se consideró enfermedad asociada en 3 de ellos (1 cistitis hemorrágica con nefritis asociada y 2 infecciones diseminadas con afectación pulmonar y digestiva).

6.2 ANALISIS COMPARATIVO POR ETAPAS

Entre los años 2000 y 2003 se realizaron 104 alo-TPH, 94 en el período 2004-2006, 142 entre los años 2007-2009 y 178 en la etapa 2010-2013.

Aunque la primera y la última etapa presentan una mayor mortalidad ($p < 0.001$) relacionada con el procedimiento (MRT), las causas son sin embargo, diferentes. En la etapa 2000-2003, la mortalidad relacionada con el desarrollo de complicaciones infecciosas (MRI) fue significativamente mayor ($p < 0.0001$), a diferencia de lo observado en los años sucesivos, y más concretamente en la última etapa (Figura 17).

Figura 17. Mortalidad relacionada con el trasplante (a) y mortalidad relacionada con complicaciones infecciosas (b) entre las diferentes etapas del estudio.



6.2.1 DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

La media de edad al alo-TPH de la última etapa era de 48 años, significativamente mayor que en las tres etapas previas (37 años, 39 años y 42 años respectivamente, $p < 0.001$). También se observaron diferencias significativas en cuanto a las enfermedades a trasplantar, de modo que en las últimas dos etapas se realizaron más trasplantes en pacientes con Leucemia aguda y Síndromes Mielodisplásicos, en detrimento de otras neoplasias, fundamentalmente Leucemia Mieloide Crónica y Mieloma Múltiple. El número de líneas de tratamiento recibidas, así como la realización previa de un auto-TPH ó un alo-TPH fue similar entre las cuatro etapas, sin embargo el estado de la enfermedad en el momento de trasplante era mejor en las dos últimas etapas, ya que más de la mitad de los pacientes (59.6% y 55.6% respectivamente) se encontraban en remisión completa, a diferencia de la primera y segunda etapa, en las que sólo el 39.8% y 44.7% de los pacientes lo estaban ($p < 0.03$). No encontramos diferencias significativas entre las cuatro etapas en cuanto al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el trasplante.

Desde el punto de vista nutricional los pacientes incluidos en el primer período presentaron de manera significativa un menor índice de masa corporal (24.2 vs 25.6, 25.5 y 25.8, $p < 0.05$) y de albúmina en sangre (4.1 vs 4.2, 4.3 y 4.3, $p < 0.005$) respecto a los siguientes períodos estudiados. Asimismo, los pacientes en las últimas dos etapas presentaron una glucemia significativamente superior a los dos períodos iniciales (98 mg/dl vs 92 mg/dl y 93 mg/dl, $p < 0.03$) y el 7% de los pacientes trasplantados son diabéticos, en el resto esta incidencia es inferior al 4%.

El estudio comparativo de las características clínicas de los pacientes se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Características clínicas de los 518 alo-TPH en las diferentes etapas estudiadas.

Características clínicas	2000-2003 (n=104)	2004-2006 (n=94)	2007-2009 (n= 142)	2010-2012 (n=178)	2000-2003 vs. 2004-2006	2000-2003 vs. 2007-2009	2000-2003 vs. 2010-2013	2004-2006 vs. 2007-2009	2004-2006 vs. 2010-2013	2007-2009 vs. 2010-2013
Hombre, n (%)	56 (53.8)	51 (54.3)	79 (55.6)	95 (53.4)	0.954	0781	0.938	0.835	0.889	0.686
Edad, años, mediana (IQL)	40 (24-53)	41 (29-52)	43 (31-54)	52 (37-60)	0.594	0.059	< 0.001	0.229	< 0.001	0.001
Enfermedad, n (%)										
Leucemia Aguda/SMD	47 (45.2)	41 (43.6)	91 (64.1)	108 (60.7)	0.496	0.013	0.007	0.002	< 0.001	0.009
LNH / Linfoma de Hodgkin	13 (12.5)	14 (14.9)	16 (11.3)	34 (19.1)						
Otras neoplasias	36 (37.5)	32 (36.8)	26 (19.5)	28 (16.5)						
No enfermedad maligna	8 (7.7)	7 (7.4)	9 (6.3)	8 (4.5)						
Líneas previas de tratamiento, n (%)										
No tratamiento	14 (13.5)	5 (5.3)	12 (8.5)	10 (5.6)	0.209	0.477	0.112	0.576	0.502	0.688
1 línea	37 (35.6)	31 (33.0)	49 (34.5)	70 (39.3)						
2 or más líneas	53 (51.0)	58 (61.7)	81 (57.0)	98 (55.1)						
Auto-TPH previo, n (%)	19 (18.3)	25 (26.6)	24 (16.9)	41 (23.0)	0.342	0.891	0.515	0.144	0.796	0.203
Alo-TPH previo, n (%)	7 (6.7)	7 (7.4)	8 (5.6)	15 (8.4)	0.844	0.722	0.608	0.576	0.778	0.336
Índice de masa corporal, media (± DE)	24.22 (±3.52)	25.63 (±4.38)	25.51 (±5.28)	25.81 (±4.66)	0.034	0.065	0.004	0.869	0.777	0.601
Leucocitos, cel./μl, mediana (IQL)	4300 (2875-5950)	4900 (3650-7100)	4400 (3050-5850)	4100 (2300-6200)	0.034	0.860	0.351	0.034	0.003	0.209
Neutrófilos, cel./μl, mediana (IQL)	2278 (1375-3531)	2703 (1960-4420)	2542 (1500-3640)	2210 (1035-3673)	0.034	0.479	0.583	0.095	0.009	0.163
Linfocitos, cel./μl, mediana (IQL)	1250 (875-1850)	1230 (830-1998)	1143 (665-1631)	1136 (700-1600)	0.953	0.283	0.174	0.160	0.063	0.684
Hemoglobina, g/dl, media (± DE)	10.66 (±2.19)	11.08 (±2.43)	10.93 (±2.19)	10.88 (±2.09)	0.218	0.286	0.416	0.741	0.489	0.701
Glucosa, mg/dl, mediana (IQL)	92 (84-100)	93 (86-103)	98 (89-110)	98 (89-113)	0.496	0.005	0.003	0.024	0.014	0.923
Creatinina, mg/dl, mediana (IQL)	1.0 (0.8-1.1)	0.9 (0.8-1.1)	0.8 (0.7-1.0)	0.8 (0.6-0.9)	0.210	< 0.001	< 0.001	0.004	< 0.001	0.002
Albumina, g/dl, mediana (IQL)	4.1 (3.7-4.3)	4.2 (3.8-4.3)	4.3 (4.0-4.6)	4.3 (4.1-4.5)	0.167	0.002	< 0.001	0.074	0.004	0.536
Ferritina > 1000 ng/ml	NV	NV	58 (53.7)	92 (56.1)	NV	NV	NV	NV	NV	0.698
Hipogammaglobulinemia, n (%)	32 (30.8)	31 (33.0)	48 (33.8)	88 (49.4)	0.739	0.616	0.002	0.896	0.009	0.005

DE: Desviación estándar. SMD: Síndrome mielodisplásico. Auto-TPH: Trasplante autólogo. Alo-TPH: Trasplante alogénico. NV: No valorable

6.2.2 DIFERENCIAS EN EL PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE

En los primeros años del estudio, el tipo de donante es fundamentalmente familiar HLA idéntico (71.2% y 59.6% vs 48.6% y 34.8%) a diferencia de los últimos, en los cuales se utilizan más donantes no emparentados HLA idénticos (30.3% y 30.9% vs 18.3% y 28.7%), $p < 0.005$. Asimismo, en la cuarta etapa se realizan más trasplantes con un donante HLA dispar (familiar haploidéntico o de donante no emparentado) comparado con la etapa previa, $p < 0.002$. Dado que por protocolo en nuestro centro, se utiliza tacrólimus en sustitución de la ciclosporina como parte de la profilaxis de EICH en donantes con disparidad HLA, en las dos últimas etapas se incrementó de manera significativa su administración.

La fuente fundamental de progenitores hematopoyéticos es la médula ósea, siendo en la tercera etapa su uso superior al resto (78.9% vs 58.7%, 58.5% y 68.5%, $p < 0.05$). Durante los dos últimos períodos, se observa de manera significativa una disminución en la administración y la duración del factor de crecimiento granulocitario así como un aumento en el uso de fludarabina como parte del acondicionamiento y la profilaxis de EICH con micofenolato en sustitución del metotrexate. Sin embargo la incidencia de mucositis grave, el uso de nutrición parenteral y el tiempo de duración de la neutropenia es similar entre las cuatro etapas, probablemente por el uso de trasplantes de intensidad ablativa (Tabla 12). Asimismo, y a excepción del primer etapa en el que el fallo de implante primario se acerca al 10% de los trasplantes, en el resto de etapas este es inferior al 5%, $p < 0.05$. Con todo lo previo, el tiempo transcurrido durante el ingreso de la realización del alo-TPH, es significativamente inferior en los dos últimos períodos comparados con la etapa inicial.

El estudio comparativo de las características del procedimiento se recoge en la Tabla 12.

Tabla 12. Características del trasplante de los 518 alo-TPH en las diferentes etapas estudiadas.

Características del trasplante	2000-2003 (n=104)	2004-2006 (n=94)	2007-2009 (n= 142)	2010-2012 (n=178)	2000-2003 vs. 2004-2006	2000-2003 vs. 2007-2009	2000-2003 vs. 2010-2013	2004-2006 vs. 2007-2009	2004-2006 vs. 2010-2013	2007-2009 vs. 2010-2013
Meses desde Dx al Alo-TPH, mediana (IQL)	15 (5-35)	17 (8-36)	13 (8-41)	18 (7-36)	0.919	0.133	0.194	0.883	0.752	0.831
Tipo de donante, n (%)										
Donante familiar HLA idéntico	74 (71.2)	56 (59.6)	69 (48.6)	62 (34.8)	0.184	0.002	< 0.001	0.121	< 0.001	0.017
Donante no emparentado HLA idéntico	19 (18.3)	27 (28.7)	43 (30.3)	55 (30.9)						
Donante HLA dispar	11 (10.6)	11 (11.7)	30 (21.1)	60 (33.7)						
Fuente de Células Progenitoras, n (%)										
Médula ósea	61 (58.7)	55 (58.5)	112 (78.9)	122 (68.5)	0.148	0.002	0.181	< 0.001	0.081	0.030
Sangre Periférica	39 (37.5)	39 (41.5)	25 (17.6)	53 (29.8)						
Cordón umbilical	4 (3.8)	0 (0)	5 (3.5)	3 (1.7)						
Remisión completa al trasplante, n (%)	41 (39.8)	42 (44.7)	84 (59.6)	99 (55.6)	0.489	0.002	0.011	0.025	0.086	0.478
Días de ingreso hospitalario, mediana (IQL)	34 (29-43)	32 (27-39)	28 (24-34)	29 (25-34)	0.101	< 0.001	< 0.001	0.001	0.006	0.397
RIC como acondicionamiento, n (%)	29 (27.9)	47 (50.0)	44 (31.0)	53 (29.8)	0.001	0.599	0.736	0.003	0.001	0.815
Acondicionamiento con Fludarabina, n (%)	37 (35.6)	44 (47.3)	115 (82.1)	146 (82.0)	0.095	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.978
Inhibidor de calcineurina, n (%)										
Ciclosporina	103 (99.0)	91 (96.8)	112 (78.9)	123 (69.1)	0.265	0.199	< 0.001	0.891	< 0.001	< 0.001
Tacrólimus	0 (0)	0 (0)	3 (2.1)	53 (29.8)	NV	0.135	< 0.001	0.156	< 0.001	< 0.001
Profilaxis con Micofenolato, n (%)	1 (1.0)	30 (31.9)	46 (32.4)	105 (59.0)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.938	< 0.001	< 0.001
Profilaxis con ATG, n (%)	19 (18.9)	25 (26.6)	26 (18.3)	43 (24.2)	0.159	0.994	0.249	0.130	0.659	0.206

RESULTADOS

CN x10⁸/Kg, mediana (IQL)	6.9 (3.3-10.0)	8.3 (4.3-12.0)	5.3 (2.9-8.5)	3.6 (2.0-8.0)	0.067	0.124	< 0.001	0.003	< 0.001	0.024
CD34 x 10⁶/Kg, mediana (IQL)	4.5 (2.2-6.9)	3.4 (1.9-5.0)	3.0 (1.8-5.0)	2.8 (1.5-4.9)	0.023	0.001	< 0.001	0.267	0.087	0.640
CMN x 10⁸/Kg, mediana (IQL)	1.7 (0.7-6.2)	1.5 (0.9-4.9)	0.9 (0.7-1.4)	0.8 (0.4-1.6)	0.913	0.007	< 0.001	0.001	< 0.001	0.019
CD3 x 10⁷/Kg, mediana (IQL)	3.3 (1.8-4.2)	3.4 (2.4-5.0)	6.8 (3.1-28.5)	3.9 (2.3-12.0)	0.303	< 0.001	< 0.001	0.004	0.308	< 0.001
Uso de NPT, n (%)	66 (66.0)	46 (50.0)	59 (41.8)	74 (41.6)	0.025	< 0.001	< 0.001	0.221	0.187	0.961
Días de NPT, mediana (IQL)	11 (8-17)	9 (8-14)	8 (5-14)	9 (6-14)	0.224	0.002	0.034	0.034	0.392	0.213
Uso de G-CSF, n (%)	89 (88.1)	43 (47.8)	34 (24.3)	62 (35.4)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.052	0.033
Días de G-CSF, mediana (IQL)	11 (8-13)	9 (6-12)	8 (6-13)	11 (7-15)	0.008	0.048	0.857	0.772	0.016	0.102

Dx: Diagnóstico. **Alo-TPH:** Trasplante alogénico. **DE:** Desviación estándar. **RIC:** Régimen de intensidad reducida. **ATG:** Globulina antitimocítica. **NPT:** Nutrición parenteral. **G-CSF:** Factor estimulante de colonias granulocíticas. **NV:** No valorable.

6.2.3 DIFERENCIAS EN LOS FACTORES DE RIESGO INFECCIOSO

Respecto al riesgo de infección propio del paciente antes del trasplante, hay que destacar que en la cuarta etapa, el 49.4% de los pacientes presentaron hipogammaglobulinemia, una cifra significativamente superior a la registrada con los tres períodos previos ($p < 0.01$), y el número de pacientes diabéticos era también superior al resto de períodos (7.3% vs 3.8%, 2.2% y 2.1%).

Los niveles séricos de ferritina sólo se evaluó en las últimas dos etapas. El 53.7% de los casos en la tercera etapa y el 56.1% en la cuarta etapa presentaron una hiperferritinemia, con cifras superiores a los 1000 ng/ml.

A lo largo de las cuatro etapas el uso de catéter tunelizado ha sido sustituido por los catéteres de tipo arrow (5.8%, 13.8%, 23.2%, 52.8%, $p < 0.001$). Del mismo modo, el uso de profilaxis infecciosa ambiental (filtros de aire y de agua) ha ido aumentando con el tiempo, de modo que durante la primera etapa el 42.3% de los trasplantes se realizan en habitación convencional sin ningún tipo de filtro y en la última etapa, todos los trasplantes se realizan en unidades con filtros HEPA y de agua ($p < 0.001$).

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro períodos estudiados en cuanto a la disparidad de riesgo para infección por CMV (receptor positivo y donante negativo). Sin embargo, sí hemos encontrado diferencias en cuanto a la determinación de galactomanano en sangre ($p < 0.001$).

De la primera a la última etapa, los pacientes evaluables para EICHa fueron 92 (88.4%), 93 (98.9%), 131 (92.3%) y 164 (92.1%) respectivamente y para EICHc fueron 63 (60.6%), 75 (79.8%), 109 (76.8%) y 137 (77.0%). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la incidencia de EICH ni en el desarrollo de formas graves, entre las diferentes etapas.

El estudio comparativo de los factores de riesgo infeccioso del trasplante se muestra en las Tablas 11 y 13.

Tabla 13. Características de los factores de riesgo infeccioso de los 518 alo-TPH de acuerdo con los períodos analizados.

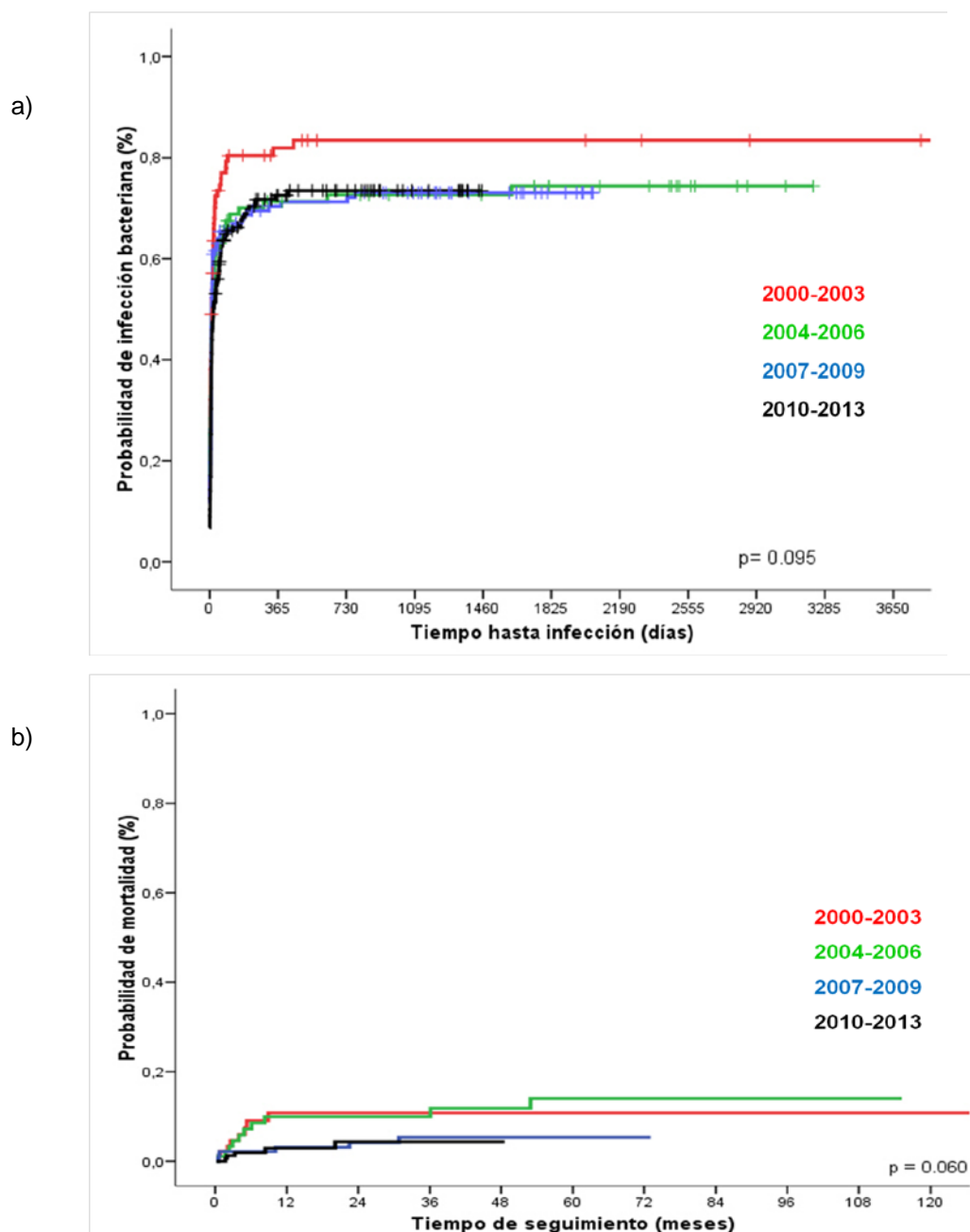
Factores de riesgo infeccioso	2000-2003 (n=104)	2004-2006 (n=94)	2007-2009 (n= 142)	2010-2013 (n=178)	2000-2003 vs. 2004-2006	2000-2003 vs. 2007-2009	2000-2003 vs. 2010-2013	2004-2006 vs. 2007-2009	2004-2006 vs. 2010-2013	2007-2009 vs. 2010-2013
Diabetes, n (%)	4 (3.8)	2 (2.2)	3 (2.1)	13 (7.3)	0.498	0.419	0.239	0.975	0.081	0.034
Serologías CMV, n (%)										
Receptor (+) / Donante (+)	48 (48.5)	49 (53.3)	71 (50.4)	87 (49.4)	0.170	0.638	0.189	0.094	0.084	0.742
Receptor (+) / Donante (-)	19 (19.2)	18 (19.6)	34 (24.1)	50 (28.4)						
Receptor (-) / Donante (+)	15 (15.2)	5 (5.4)	18 (12.8)	17 (9.7)						
Receptor (-) / Donante (-)	17 (17.2)	20 (21.7)	18 (12.8)	22 (12.5)						
Vía central, n (%)										
Tunelizada	91 (87.5)	76 (80.9)	100 (70.4)	80 (44.9)	0.058	< 0.001	< 0.001	0.066	< 0.001	< 0.001
CVC yugular/subclavia	6 (5.8)	13 (13.8)	33 (23.2)	94 (52.8)						
Habitación de aislamiento, n (%)										
Convencional	44 (42.3)	37 (39.4)	21 (14.8)	0 (0)	0.728	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Flujo Laminar	58 (55.8)	54 (57.4)	35 (24.6)	0 (0)						
HEPA	0 (0)	0 (0)	84 (59.2)	178 (100)						
Uso de Filtros de Agua, n (%)	0 (0)	72 (76.6)	142 (100)	178 (100)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	NV
Determinación de Galactomanano, n (%)	0 (0)	49 (52.1)	142 (100)	178 (100)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	<0.001	NV
Mucositis grave, n (%)	54 (54.5)	36 (38.7)	54 (38.6)	89 (50.0)	0.028	0.015	0.468	0.983	0.077	0.042
Días de neutropenia < 100/mm³,mediana(IQL)	7 (5-12)	6 (4-9)	6 (3-9)	7 (4-12)	0.056	0.020	0.857	0.659	0.031	0.004
Días de neutropenia < 500/mm³,mediana(IQL)	12 (9-17)	11 (9-15)	13 (8-17)	13 (8-20)	0.541	0.479	0.140	0.194	0.033	0.523
Fallo de implante primario, n (%)	9 (9.6)	1 (1.1)	5 (3.5)	8 (4.5)	0.009	0.050	0.095	0.237	0.129	0.656
EICHa, n (%)	55 (59.8)	50 (53.8)	70 (53.4)	90 (54.9)	0.409	0.347	0.447	0.961	0.863	0.805
EICHa III-IV, n (%)	22 (23.9)	17 (18.3)	14 (10.7)	30 (18.3)	0.477	0.021	0.445	0.128	0.964	0.078
EICHc, n (%)	35 (55.6)	43 (57.3)	63 (57.8)	82 (59.9)	0.834	0.775	0.567	0.950	0.721	0.745
EICHc extenso, n (%)	14 (22.2)	24 (32.0)	23 (21.1)	25 (18.2)	0.241	0.739	0.520	0.087	0.036	0.721

Alo-TPH: Trasplante alogénico **CMV**: Citomegalovirus. **CVC**: Catéter venoso central. Desviación estándar. **EICHa**: Enfermedad injerto contra huésped aguda. **EICHc**: Enfermedad injerto contra huésped crónica.

6.2.4 DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO DE INFECCIONES BACTERIANAS

Aunque globalmente las infecciones bacterianas fueron la complicación infecciosa más frecuente del alo-TPH, éstas fueron más frecuentes ($p= 0.095$) y tuvieron una mayor mortalidad durante la etapa 2000-2003 comparada con el resto de los períodos analizados ($p= 0.060$) [Figura 18].

Figura 18. Probabilidad de infección bacteriana (a) y mortalidad relacionada con las infecciones bacterianas (b)

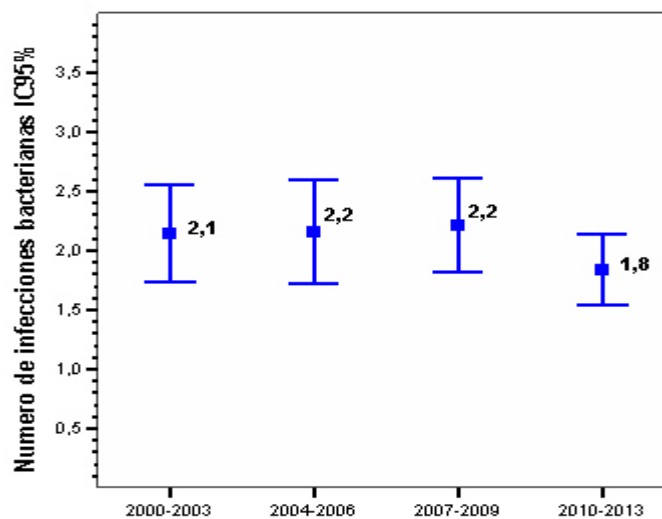


De los 136 trasplantes en los que no se documentó una infección bacteriana, 21 (20.2%) se realizaron durante la primera etapa, 25 (26.6%) durante la segunda, 39 (27.5%) durante la tercera y 51 (28.7%) durante la cuarta, sin ser estas diferencias significativas en ningún caso.

Sin embargo se observó una mayor una mayor tendencia ($p=0.095$) al desarrollo de infecciones bacterianas en la etapa 2000-2003 respecto a las posteriores (Figura 18).

En 382 alo-TPH se realizaron un total de 1070 aislamientos bacterianos: 218 se realizaron en 83 trasplantes durante la etapa 2000-2003, 204 aislamientos en 69 trasplantes en la etapa 2004-2006, 319 en 103 trasplantes en la etapa 2007-2009 y 328 aislamientos en 127 trasplantes en la etapa 2010-2013. En todos los períodos estudiados, la media de aislamientos bacterianos por trasplante fue cercana a 2, sin observarse diferencias estadísticas (Figura 19).

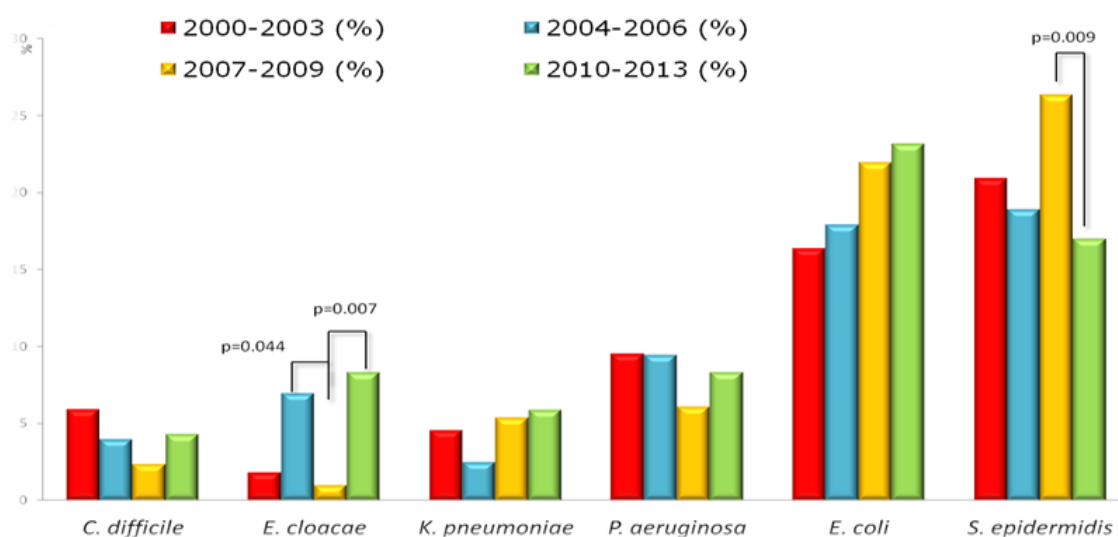
Figura 19. Media de aislamientos por pacientes dividido por etapas.



Analizando los seis aislamientos más frecuentes (*S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *C. difficile*), observamos una incidencia similar entre todas las etapas, a excepción de los aislamientos de *E. cloacae* entre el período 2007-2009 comparado con los

períodos 2004-2006 y 2010-2013 y los aislamientos de *S. epidermidis* entre el 2007-2009 y el período 2010-2013. Aunque no observamos diferencias estadísticamente significativas, si es de destacar el incremento progresivo desde la etapa inicial 2000-2003 hasta la última etapa en cuanto a los aislamientos por *E. coli* (Figura 20).

Figura 20. Evolución de las infecciones bacterianas más frecuentes



6.2.4.1 INFECCIONES BACTERIANAS DURANTE LA FASE PREVIA AL PRENDIMIENTO

Análisis según el número de aislamientos bacterianos.

En esta fase se documentaron el 49,5% del total de aislamientos bacterianos.

De los 530 documentados, 114 (21.5%) fueron en la primera etapa, 113 (21.4%) en la segunda, 163 (30.7%) en la tercera y 140 (26.4%) en la cuarta. De manera global y estabilizado a lo largo del tiempo, la fuente más frecuente de aislamiento durante estos períodos fueron los hemocultivos (66.6%, 68.1%, 65.0% y 65.0%), sin embargo el número de aislamientos en orina aumentó desde el año 2004, favoreciendo una disminución en el ratio de Gram-Positivos (GP) y Gram-Negativos (GN) (Tabla 14).

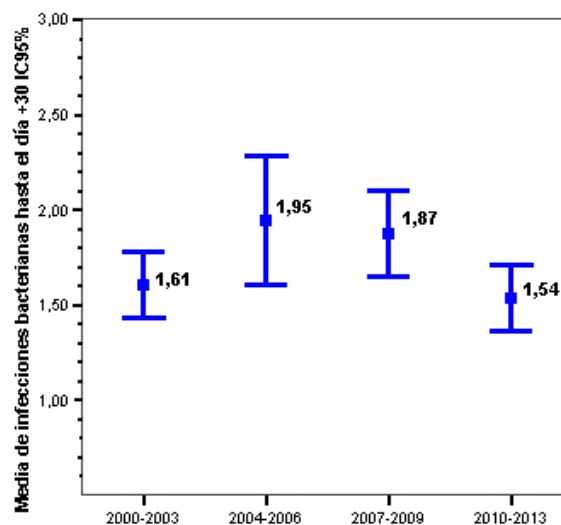
Tabla 14. Aislamientos bacterianos y ratio GP/GN durante la fase precoz.

FASE PRECOZ	2000-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2013
Total de aislamientos	114	113	163	140
Hemocultivos	76 (66.7%)	77 (68.1%)	106 (65.0%)	91 (65.0%)
Urocultivo	12 (10.5%)	20 (17.7%)	36 (22.1%)	29 (20.7%)
Coprocultivo	9 (7.9%)	5 (4.4%)	9 (5.5%)	9 (6.4%)
Respiratorio	11 (9.6%)	4 (3.5%)	5 (3.1%)	8 (6.4%)
Catéter	5 (4.4%)	6 (5.3%)	7 (4.3%)	3 (2.1%)
Otros	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
Gram-Positivos (n)	58 (37.7%)	49 (43.4%)	77 (47.2%)	66 (47.1%)
Gram-Negativos (n)	56 (62.3%)	64 (56.6%)	86 (52.8%)	74 (52.9%)
Ratio GP/GN	1.03	0.77	0.89	0.89

GP: Gram-Positivos. GN: Gram-Negativos

El número de aislamientos por trasplante fue significativamente inferior en la cuarta etapa (1.5 ± 0.8) comparado con la segunda (1.9 ± 1.3 , $p = 0.035$) y tercera etapa (1.9 ± 1.0 , $p = 0.020$) [Figura 21].

Figura 21. Media de aislamientos bacterianos por trasplante durante la fase precoz.



Fiebre neutropénica

Aunque no se observan diferencias significativas ni en cuanto a la incidencia de fiebre neutropénica (FN) entre las cuatro etapas, oscilando entre el 79.7% de la última etapa y el 85.6% de la primera ni en cuanto a la forma de infecciones que desarrollan sepsis grave ó shock séptico, la mortalidad fue significativamente superior en la primera etapa (10.7%) comparada con las siguientes ($\leq 3.5\%$, $p < 0.03$). En todos los períodos, la media del número de episodios de FN por trasplante fue uno y su duración media de 4 días. Sin embargo, sí hemos observado diferencias en cuanto al tipo de infección, siendo más frecuente la fiebre de origen desconocido (FOD) en la primera etapa (25.6%) comparado con las dos últimas, [9.5% ($p=0.003$) y 13.4% ($p=0.024$) respectivamente]. Asimismo, el desarrollo de mucositis fue significativamente mayor en la tercera etapa (71.4%) comparada con las otras tres (51.2%, 58.2%, 53.7%, $p = 0.005$) lo que da lugar a un mayor empleo del tratamiento combinado de un fármaco antipseudomónico con un glicopéptido (81.1% vs 40.7%, 66.7% y 64.9%, $p < 0.001$) [Tabla 15].

Tabla 15. Tabla comparativa según el desarrollo de fiebre neutropénica (FN) en los diferentes períodos estudiados.

Fiebre neutropénica	2000 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2013	1ª vs 2ª etapa	1ª vs 3ª etapa	1ª vs 4ª etapa	2ª vs 3ª etapa	2ª vs 4ª etapa	3ª vs 4ª etapa
Nº Trasplantes	89 (85.6%)	74 (80.4%)	119 (84.4%)	141 (79.7%)	0.337	0.799	0.214	0.433	0.881	0.277
Nº de episodios	1.2 (± 0.4)	1.2 (± 0.4)	1.1 (± 0.4)	1.2 (± 0.4)	0.387	0.526	0.936	0.148	0.296	0.519
Duración	4.9 (± 3.9)	3.6 (± 3.4)	4.4 (± 4.1)	3.9 (± 4.3)	0.067	0.457	0.181	0.228	0.601	0.476
FOD	21 (25.6%)	13 (19.4%)	10 (9.5%)	18 (13.4%)	0.369	0.003	0.024	0.063	0.269	0.351
ICD	15 (17.2%)	21 (28.4%)	34 (28.6%)	53 (37.6%)	0.604	0.545	0.132	0.980	0.384	0.328
IMD	53 (60.2%)	40 (53.3%)	75 (61.5%)	70 (49.6%)	0.375	0.855	0.118	0.260	0.606	0.054
IMD en HC	39 (16.9%)	35 (25.9%)	56 (33.3%)	57 (28.6%)	0.241	0.669	0.643	0.107	0.408	0.327
Mucositis	42 (51.2%)	39 (58.2%)	75 (71.4%)	72 (53.7%)	0.394	0.005	0.720	0.074	0.547	0.005
AB Combinado	33 (40.7%)	42 (66.7%)	86 (81.1%)	87 (64.9%)	0.002	< 0.001	< 0.001	0.042	0.811	0.005
AF inicial Fluconazol	67 (84.8%)	52 (77.6%)	62 (60.8%)	55 (41.4%)	0.264	< 0.001	< 0.001	0.022	< 0.001	0.003
Sepsis / Shock Séptico	13 (12.6%)	6 (6.6%)	13 (9.2%)	13 (7.4%)	0.159	0.385	0.151	0.486	0.802	0.577
Exitus	11 (10.7%)	1 (1.1%)	5 (3.5%)	3 (1.7%)	0.006	0.025	0.001	0.255	0.696	0.308

FOD: Fiebre de origen desconocido. ICD: Infección clínicamente documentada. IMD: Infección microbiológicamente documentada. HC: Hemocultivos. AB combinado: Antipseudomónico+ Glicopéptido. AF: Antifúngico.

Análisis según los trasplantes que desarrollan infección bacteriana

En todos los períodos, el aislamiento se realizó de media durante la segunda semana y el porcentaje de trasplantes en los que había documentación bacteriana fue similar entre los distintos períodos, a excepción del último en el cual esta cifra disminuyó significativamente (Tabla 16).

Tabla 16. Tabla comparativa según el número de trasplante que desarrolla infección bacteriana durante la fase precoz de trasplante.

Antes del día +30	2000 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2013	1ª vs 2ª etapa	1ª vs 3ª etapa	1ª vs 4ª etapa	2ª vs 3ª etapa	2ª vs 4ª etapa	3ª vs 4ª etapa
Nº Trasplantes	71 (68.3%)	58 (61.7%)	87 (61.3%)	91 (51.1%)	0.333	0.258	0.006	0.946	0.096	0.070
Media día de aislamiento	9 (8)	9 (9)	9 (7)	9 (6)	0.813	0.816	0.683	0.954	0.934	0.854
Media de aislamientos	1.6 (0.7)	1.9 (1.3)	1.9 (1.0)	1.5 (0.8)	0.076	0.064	0.599	0.703	0.035	0.020
Gram-Positivos	43 (60.6%)	34 (58.6%)	58 (66.6%)	50 (54.9%)	0.823	0.427	0.473	0.324	0.659	0.110
Gram-Negativos	34 (47.8%)	40 (69.0%)	42 (48.3%)	57 (62.6%)	0.249	0.602	0.652	0.476	0.429	0.936
Hemocultivos	56 (78.9%)	49 (84.4%)	69 (79.3%)	73 (80.2%)	0.415	0.946	0.833	0.433	0.510	0.880
Urocultivo	12 (16.9%)	15 (25.9%)	29 (33.3%)	25 (28.6%)	0.213	0.019	0.112	0.338	0.829	0.395
Coprocultivo	8 (11.3%)	4 (6.9%)	9 (10.3%)	8 (8.8%)	0.395	0.852	0.600	0.476	0.679	0.802
Respiratorio	10 (14.1%)	3 (5.2%)	4 (4.6%)	7 (7.7%)	0.094	0.037	0.188	0.874	0.549	0.391
Catéter	4 (5.6%)	5 (8.6%)	6 (6.9%)	3 (3.3%)	0.508	0.746	0.468	0.701	0.160	0.273
Otros	1 (1.4%)	1 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1	0.449	0.438	0.219	0.389	NV

Respiratorio: Cultivo en esputo y/o lavado bronco-alveolar. Otros: Cutáneo, catéter o reservorio, LCR.

Análisis comparativo según el microorganismo aislado

Durante el primer mes de trasplante las infecciones por estafilococos coagulasa negativos se mantuvieron estables, oscilando entre el 41.4% del segundo período y el 50.6% del tercero. A

excepción del primer período, en el que la infección por enterococo fue inferior al 2%, en los períodos sucesivos, y en especial en el segundo, supusieron más del 5% de los aislamientos. El resto de infecciones por bacterias Gram-Positivas aerobias, incluyendo los estreptococos del grupo viridans, fueron irrelevantes. Las infecciones por enterobacterias también se mantuvieron estables, salvo durante el primer período, en el que fueron menos frecuentes comparado con el segundo y con el cuarto, (32.4% vs 51.7% y 48.4%, $p= 0.026$ y $p=0.041$, respectivamente). Asimismo, las infecciones por BGN no fermentadores fueron disminuyendo con el tiempo, siendo entre el primer y último periodo las diferencias estadísticamente significativas (28.2% vs 14.3%, $p=0.029$) [Figura 22 y Tabla 17].

Figura 22. Porcentaje de infecciones bacterianas durante la fase precoz del trasplante según los diferentes microorganismos analizados.

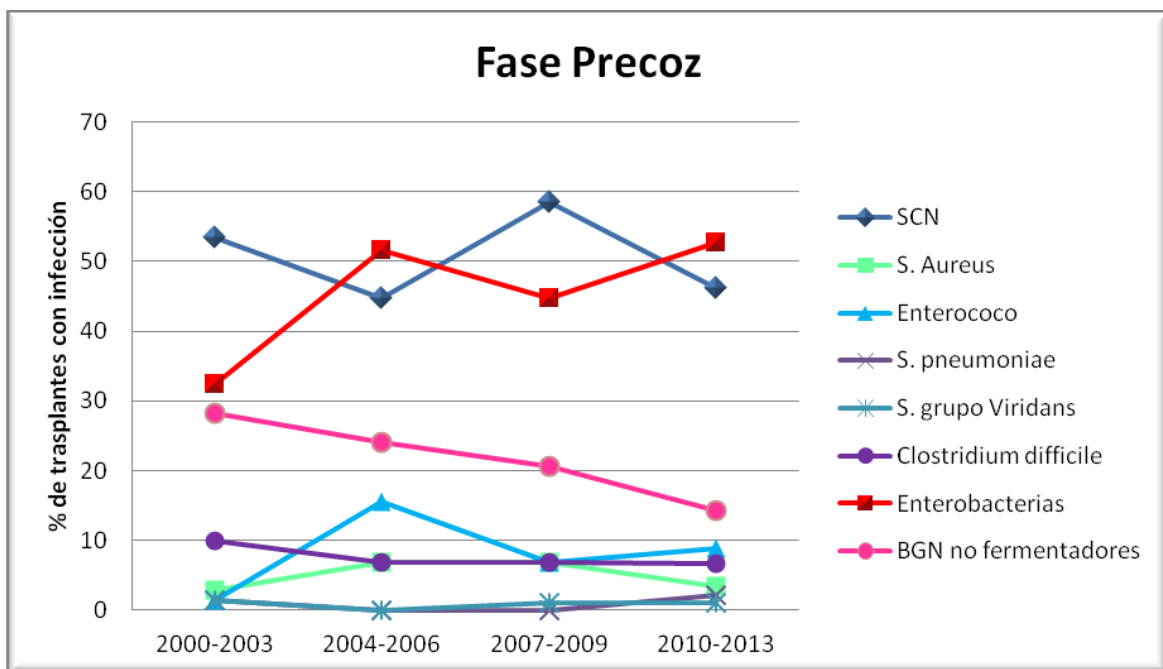


Tabla 17. Tabla comparativa según el tipo de aislamiento bacteriano por trasplante durante la fase precoz de trasplante.

ETAPA	2000-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2013	2000-2003 vs. 2004-2006	2000-2003 vs. 2007-2009	2000-2003 vs. 2010-2013	2004-2006 vs. 2007-2009	2004-2006 vs. 2010-2013	2007-2009 vs. 2010-2013
nº de trasplantes con aislamiento (%)	71 (68.3)	58 (61.7)	87 (61.3)	91 (51.1)	0.333	0.258	0.006	0.946	0.096	0.070
Aislamientos más frecuentes ó relevantes										
<i>S. epidermidis</i> , n (%)	26 (36.6)	18 (31.0)	41 (47.1)	35 (38.5)						
<i>S. hominis</i> , n (%)	9 (12.7)	5 (8.6)	6 (6.9)	4 (4.4)						
<i>S. hemolyticus</i> , n (%)	3 (4.2)	3 (5.2)	4 (4.6)	3 (3.3)						
SCN, n (%)	38 (53.5)	26 (44.8)	51 (58.6)	42 (46.1)	0.460	0.737	0.720	0.975	0.659	0.461
<i>S. aureus</i> , n (%)	2 (2.8)	4 (6.9)	6 (6.9)	3 (3.3)	0.508	0.746	0.468	0.277	0.160	0.273
<i>E. faecium</i> , n (%)	1 (1.4)	3 (5.2)	1 (1.1)	4 (4.4)						
<i>E. faecalis</i> , n (%)	0 (0)	6 (10.3)	5 (5.7)	3 (3.3)						
Enterococos, n (%)	1 (1.4)	9 (15.5)	6 (6.9)	8 (8.8)	0.005	0.095	0.079	0.095	0.208	0.639
<i>S. pneumoniae</i> , n (%)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)						
<i>Streptococcus grupo viridians</i> , n (%)	1 (1.4)	0 (0)	1 (1.1)	1 (1.1)						
Clostridium difficile	7 (9.9)	4 (6.9)	6 (6.9)	6 (6.6)	0.549	0.500	0.448	1.000	0.943	0.936
<i>E. coli</i> , n (%)	12 (16.9)	13 (22.4)	23 (26.4)	30 (33.0)						
<i>K. pneumoniae</i> , n (%)	4 (5.6)	3 (5.2)	6 (6.9)	6 (6.6)						
<i>K. oxytoca</i> , n (%)	1 (1.4)	4 (6.9)	3 (3.4)	2 (2.2)						
<i>Serratia</i> , n (%)	2 (2.8)	4 (6.9)	0 (0)	0 (0)						
<i>E. cloacae</i> , n (%)	2 (2.8)	9 (15.5)	2 (2.2)	10 (10.1)						
Enterobacterias, n (%)	23 (32.4)	30 (51.7)	39 (44.8)	48 (52.8)	0.032	0.111	0.054	0.415	0.688	0.638
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	10 (14.1)	8 (13.8)	7 (8.0)	4 (4.4)	0.962	0.223	0.046	0.266	0.061	0.312
<i>S. maltophilia</i> , n (%)	6 (8.5)	4 (6.9)	6 (6.9)	2 (2.2)						
<i>A. Baumannii</i> , n (%)	0 (0)	2 (3.4)	3 (3.4)	0 (0)						
BGN no fermentadores, n (%)	20 (28.2)	14 (24.1)	18 (20.7)	13 (14.3)	0.605	0.274	0.033	0.624	0.128	0.260

SCN: Estafilococo coagulasa negativa. BGN: Bacilos Gram-Negativos

6.2.4.2 INFECCIONES BACTERIANAS DURANTE LA FASE TEMPRANA

Análisis según el número de aislamientos bacterianos.

En esta fase se documentaron el 25,2% del total de aislamientos bacterianos.

De las 270 documentadas, 63 fueron en la primera etapa, 48 en la segunda, 77 en la tercera y 81 en la cuarta. La fuente más frecuente de aislamiento continuaba siendo el hemocultivo (42.9%, 54.1%, 54.5% y 44.4%). Sin embargo, las infecciones urinarias y respiratorias se duplicaron y triplicaron respectivamente, independientemente de la etapa analizada. Según el tipo de aislamientos bacterianos, las bacterias Gram-Negativas continuaban siendo los microorganismos más aislados, aunque analizando el número de trasplantes y no el total de infecciones documentadas, se observó una menor incidencia en la primera y la cuarta etapa respecto a las etapas intermedias (Tabla 18).

Tabla 18. Aislamientos bacterianos y ratio GP/GN durante la fase temprana del trasplante.

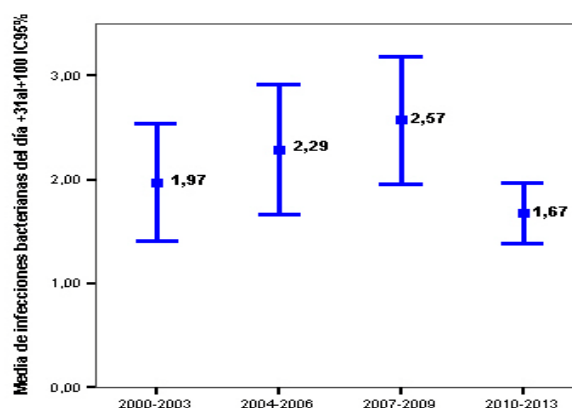
DIA +31 al DIA +100	2000-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2013
Pacientes evaluables*	91 (87.5%)	91 (96.8%)	133 (93.7%)	174 (97.8%)
Total de aislamientos	63	48	77	81
Hemocultivos	27 (42.9%)	26 (54.2%)	42 (54.5%)	36 (44.4%)
Urocultivo	17 (27.0%)	11 (23.0%)	25 (32.5%)	29 (35.8%)
Coprocultivo	2 (3.2%)	5 (10.4%)	1 (1.3%)	5 (6.2%)
Respiratorio	15 (23.8%)	5 (10.4%)	6 (7.8%)	11 (13.6%)
Catéter	2 (3.2%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Otros	0 (0%)	1 (2.1%)	2 (2.6%)	0 (0%)
Gram-Positivos (n)	27 (42.9%)	16 (33.3%)	32 (41.6%)	32 (39.5%)
Gram-Negativos (n)	36 (57.1%)	32 (66.7%)	45 (58.4%)	49 (60.5%)
Ratio GP/GN	0.75	0.50	0.71	0.65

Pacientes con tiempo de seguimiento desde el día +30 hasta el día +100 de trasplante. GP: Bacterias Gram-Positivas. GN:

Bacterias Gram-Negativas

El número de aislamientos por trasplante fue estadísticamente inferior en la cuarta etapa (1.6 ± 1.0) comparado con la segunda (2.3 ± 1.4 , $p = 0.042$) y tercera etapa (2.6 ± 1.0 , $p = 0.010$) [Figura 23].

Figura 23. Media de aislamientos bacterianos por trasplante durante la fase temprana del trasplante.



Análisis según el número de trasplantes que desarrollan infección bacteriana

En todas las etapas, el aislamiento se realizó de media próximo al segundo mes y el porcentaje de trasplantes en los que había documentación bacteriana era similar entre los cuatro períodos (Tabla 19).

Tabla 19. Tabla comparativa según el número de trasplantes que desarrollan infección bacteriana durante la fase temprana de trasplante.

Día +31 al día+100	2000 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2013	1ª vs 2ª etapa	1ª vs 3ª etapa	1ª vs 4ª etapa	2ª vs 3ª etapa	2ª vs 4ª etapa	3ª vs 4ª etapa
Nº Trasplantes	32 (30.8%)	21 (22.3%)	30 (21.1%)	49 (27.5%)	0.181	0.085	0.562	0.824	0.352	0.187
Media día de aislamiento (±21)	60 (±21)	59 (±18)	59 (±18)	55 (±18)	0.858	0.835	0.266	0.993	0.408	0.361
Media de aislamientos (±1.6)	2.0 (±1.6)	2.3 (±1.4)	2.6 (±1.6)	1.6 (±1.0)	0.456	0.148	0.351	0.523	0.042	0.010
Gram-Positivos (65.6%)	21 (65.6%)	10 (47,6%)	17 (56.7%)	26 (53.0)	0.193	0.469	0.263	0.524	0.676	0.755
Gram-Negativos (56.3%)	18 (56.3%)	18 (85.7%)	24 (80.0%)	30 (61.2%)	0.035	0.060	0.656	0.598	0.052	0.082
Hemocultivos (62.5%)	20 (62.5%)	16 (76.1%)	19 (63.3%)	27 (55.1%)	0.374	0.946	0.510	0.330	0.097	0.472
Urocultivo (37.5%)	12 (37.5%)	9 (42.9%)	16 (53.3%)	23 (46.9%)	0.697	0.211	0.402	0.461	0.753	0.581
Coprocultivo (3.1%)	1 (3.1%)	5 (23.8%)	1 (3.3%)	5 (10.2%)	0.031	0.963	0.234	0.070	0.136	0.263
Respiratorio (28.1%)	9 (28.1%)	3 (14.3%)	4 (13.3%)	10 (20.4%)	0.239	0.153	0.423	0.923	0.546	0.424
Catéter (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	0.413	0.963	0.213	0.398	NV	0.198
Otros (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	1 (3.3%)	0 (0%)	0.213	0.298	NV	0.796	0.124	0.198

Respiratorio: Cultivo en esputo y/o lavado bronco-alveolar. Otros: Cutáneo, catéter o reservorio, LCR.

Análisis comparativo según el microorganismo aislado

En esta fase de riesgo del trasplante, el número de trasplantes que desarrollaron una complicación bacteriana fue menor, de modo, que salvo en la etapa comprendida entre el año 2000 y 2003, menos del 30% de los trasplantes presentaron una documentación bacteriana.

A excepción de la última etapa, más del 40% de los trasplantes que desarrollaron una infección bacteriana durante la fase temprana de trasplante estaba relacionada con una infección por estafilococos coagulasa negativa.

Asimismo, en los años 2000-2003 y 2010-2013 el 46.9% de los pacientes trasplantados desarrollaron a lo largo de esta fase de riesgo una infección por enterobacterias, siendo este porcentaje superior aunque no significativo en la segunda (61.9%) y tercera etapa (63.3%).

Al igual que lo observado en la fase previa, las infecciones por BGN no fermentadores fueron disminuyendo en el tiempo, sin embargo, estas diferencias tampoco fueron significativas (Figura 24 y Tabla 20).

Figura 24. Porcentaje de infecciones bacterianas durante la fase temprana del trasplante según los diferentes microorganismos analizados.

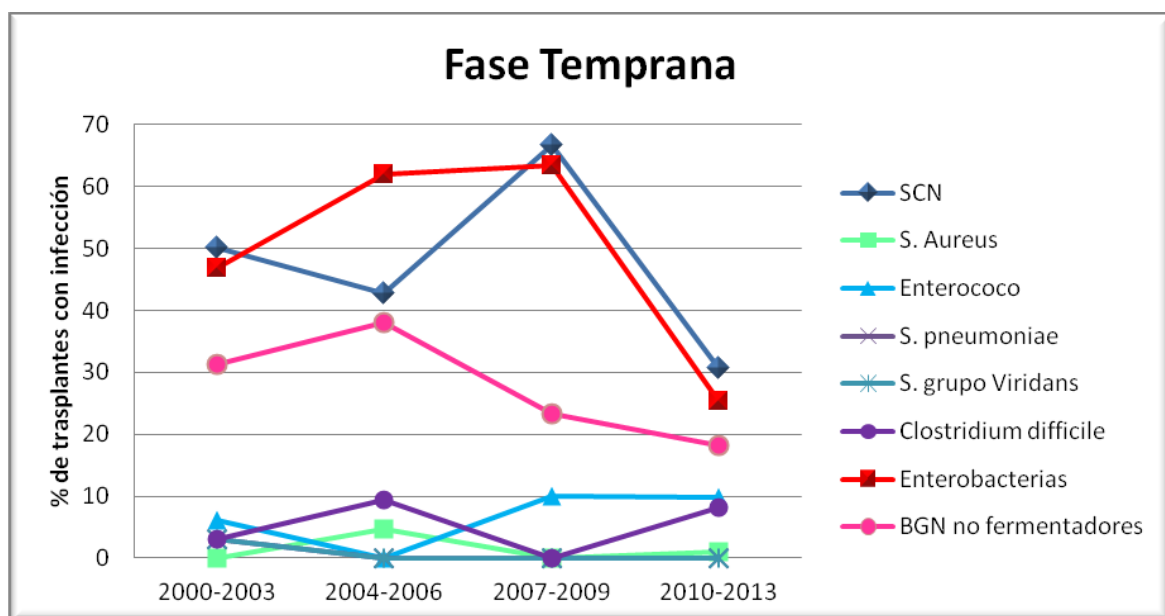


Tabla 20. Tabla comparativa según el tipo de aislamiento bacteriano por trasplante durante la fase post-prendimiento de trasplante.

n: nº de trasplantes con infección por....	2000-2003 (n=32)	2004-2006 (n=21)	2007-2009 (n= 30)	2010-2013 (n=49)	2000-2003 vs. 2004-2006	2000-2003 vs. 2007-2009	2000-2003 vs. 2010-2013	2004-2006 vs. 2007-2009	2004-2006 vs. 2010-2013	2007-2009 vs. 2010-2013
nº de trasplantes con aislamiento (%)	32 (30.8)	21 (22.3)	30 (21.1)	49 (27.5)	0.181	0.085	0.562	0.824	0.352	0.187
Aislamientos más frecuentes ó relevantes										
<i>S. epidermidis</i> , n (%)	13 (40.6)	7 (33.3)	16 (53.3)	9 (18.4)						
<i>S. hominis</i>	1 (3.1)	1 (4.8)	1 (3.3)	1 (2.0)						
<i>S. hemolyticus</i>	2 (6.2)	1 (4.8)	3 (10.0)	5 (10.2)						
SCN, n (%)	16 (50.0)	9 (42.8)	20 (66.6)	15 (30.6)	0.394	0.793	0.079	0.283	0.541	0.059
<i>S. aureus</i> , n (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (1.1)	0.213	NV	0.416	0.227	0.531	0.431
<i>E. faecium</i> , n (%)	1 (3.1)	0 (0)	1 (3.3)	5 (10.2)						
<i>E. faecalis</i> , n (%)	1 (3.1)	0 (0)	2 (6.6)	4 (8.2)						
Enterococos, n (%)	2 (6.2)	0 (0)	3 (10.0)	9 (18.3)	0.243	0.588	0.120	0.135	0.049	0.315
<i>S. pneumoniae</i> , n (%)	1 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)						
<i>Streptococos grupo viridians</i> , n (%)	1 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)						
<i>Clostridium difficile</i>	1 (3.1)	2 (9.5)	0 (0)	4 (8.2)	0.324	0.329	0.357	0.085	0.852	0.108
<i>E. coli</i> , n (%)	10 (31.2)	7 (33.3)	15 (50.0)	17 (34.7)						
<i>K.pneumoniae</i> , n (%)	2 (6.2)	1 (4.8)	2 (6.6)	6 (12.2)						
<i>K. oxytoca</i> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.0)						
<i>Serratia</i> , n (%)	1 (3.1)	2 (9.5)	2 (6.6)	1 (2.0)						
<i>E. cloacae</i> , n (%)	1 (3.1)	2 (9.5)	1 (3.3)	4 (8.2)						
Enterobacterias, n (%)	15 (46.9)	13 (61.9)	19 (63.3)	23 (46.9)	0.248	0.193	0.996	0.917	0.251	0.156
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	6 (18.9)	4 (19.0)	4 (13.3)	7 (14.3)	0.978	0.562	0.593	0.581	0.616	0.906
<i>S.maltophilia</i> , n (%)	3 (9.3)	4 (19.0)	1 (3.3)	1 (2.0)						
<i>A.Baumannii</i> , n (%)	1 (3.1)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)						
BGN no fermentadores, n (%)	10 (31.2)	8 (38.1)	7 (23.3)	9 (18.3)	0.607	0.485	0.181	0.255	0.078	0.594

SCN: *Estafilococo coagulasa negativa*. BGN: *Bacterias Gram negativas*.

6.2.4.3 INFECCIONES BACTERIANAS DURANTE LA FASE TARDÍA

Análisis según el número de aislamientos bacterianos.

En esta fase se documentaron el 25,2% del total de aislamientos bacterianos.

De las 270 documentadas, 41 lo fueron en la primera etapa, 43 en la segunda, 79 en la tercera y 107 en la cuarta. Aunque al igual que en las etapas anteriores, la fuente más frecuente de aislamiento en todas las etapas fueron los hemocultivos (43.9%, 46.5%, 30.4% y 40.1%), las infecciones respiratorias se incrementaron hasta el punto de situarse a la par que las infecciones urinarias. En todas las etapas, los microorganismos GN representan el 60% de todas las infecciones, con una ratio siempre inferior a 1 (Tabla 21).

Tabla 21. Aislamientos bacterianos y ratio GP/GN durante la fase tardía.

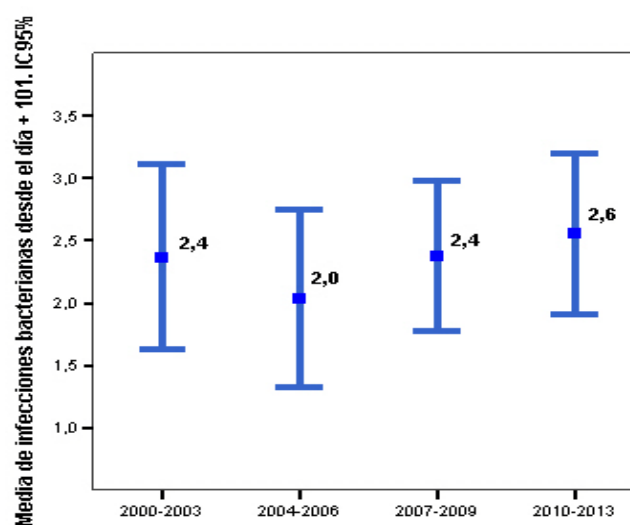
DESDE EL DIA +101	2000-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2013
Pacientes evaluables en la etapa*	74 (71.2%)	78 (83.0%)	117 (82.4%)	142 (79.8%)
Total de aislamientos	41	43	79	107
Hemocultivos	18 (43.9%)	20 (46.5%)	24 (30.4%)	43 (40.1%)
Urocultivo	7 (17.1%)	11 (25.6%)	22 (27.8%)	28 (26.2%)
Coprocultivo	4 (9.7%)	2 (4.7%)	3 (3.8%)	5 (4.8%)
Respiratorio	11 (26.8%)	7 (16.3%)	26 (32.9%)	26 (24.3%)
Catéter	1 (2.4%)	3 (7.0%)	3 (3.8%)	0 (0%)
Otros	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	5 (4.8%)
Gram-Positivos (n)	17 (41.5%)	16 (37.2%)	38 (48.1%)	38 (35.5%)
Gram-Negativos (n)	24 (58.5%)	27 (62.8%)	41 (51.9%)	69 (64.5%)
Ratio GP/GN	0.71	0.59	0.92	0.55

Pacientes con tiempo de seguimiento desde el día +30 hasta el día +100 de trasplante. GP: Bacterias Gram-Positivas. GN: Bacterias Gram-Negativas.

La media de aislamientos por trasplante fue similar entre los cuatro períodos analizados (Figura 25).

Figura 25.

Media de aislamientos bacterianos por trasplantes durante la fase tardía.



Análisis según el número de trasplantes que desarrollan infección bacteriana

A excepción de la segunda etapa, el día de aislamiento se realizó antes de los 12 meses siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 22).

Tabla 22. *Tabla comparativa según el número de trasplante que desarrolla infección bacteriana durante la fase tardía de trasplante.*

Desde el día +101	2000 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2013	1ª vs 2ª etapa	1ª vs 3ª etapa	1ª vs 4ª etapa	2ª vs 3ª etapa	2ª vs 4ª etapa	3ª vs 4ª etapa
Nº Trasplantes	19 (18.3%)	24 (25.5%)	34 (23.9%)	43 (24.2%)	0.216	0.285	0.249	0.781	0.802	0.965
Media día de aislamiento	250 (211)	541 (435)	383 (275)	249 (123)	0.008	0.081	0.978	0.131	< 0.001	0.012
Media de aislamientos	2.3 (1.5)	1.8 (1.3)	2.3 (1.6)	2.5 (1.9)	0.270	0.922	0.678	0.188	0.113	0.688
Gram-Positivos	10 (52.6%)	14 (58.3%)	23 (67.6%)	10 (23.3%)	0.857	0.389	0.754	0.467	0.572	0.145
Gram-Negativos	13 (68.4%)	14 (58.3%)	26 (76.5%)	36 (83.7%)	0.353	0.736	0.303	0.141	0.039	0.425
Hemocultivos	14 (73.7%)	14 (58.3%)	13 (38.2%)	29 (67.4%)	0.186	0.009	0.420	0.131	0.456	0.013
Urocultivo	6 (31.6%)	11 (45.8%)	22 (64.7%)	28 (65.1%)	0.780	0.451	0.343	0.614	0.475	0.834
Coprocultivo	2 (10.5%)	2 (8.3%)	3 (8.8%)	3 (7.0%)	0.762	0.790	0.591	0.948	0.839	0.764
Respiratorio	9 (47.4%)	6 (25.0%)	16 (47.1%)	16 (37.2%)	0.094	0.840	0.354	0.088	0.308	0.384
Catéter	1 (5.2%)	3 (12.5%)	2 (5.9%)	0 (0%)	0.448	0.962	0.119	0.376	0.042	0.107
Otros	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)	4 (9.3%)	NV	0.463	0.181	0.397	0.123	0.261

Respiratorio: Cultivo en esputo y/o Lavado bronco-alveolar. Otros: Cutáneo, catéter o reservorio, LCR.

Análisis comparativo según el microorganismo aislado

A partir del tercer mes, y dentro de las infecciones por bacterias Gram-positivas, los estafilococos coagulasa negativos representaron entre el 18-37% del total de los aislamientos, *S. pneumoniae* el 13-21%, *S. aureus* el 10-15% y *C. difficile* el 3-11%. Asimismo, cabe destacar el incremento de las infecciones por enterococos en los últimos dos periodos de estudio, que se situó por encima del 8% en ambos. Por otro lado, más del 50% de los pacientes presentaron alguna infección por BGN, fundamentalmente enterobacterias, *E.coli* y *K. pneumoniae* durante todos los períodos analizados, y *E. cloacae* en el último. Ninguna de estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (Tabla 23 y Figura 26).

Figura 26. Porcentaje de infecciones bacterianas durante la fase tardía del trasplante según los diferentes microorganismos analizados.

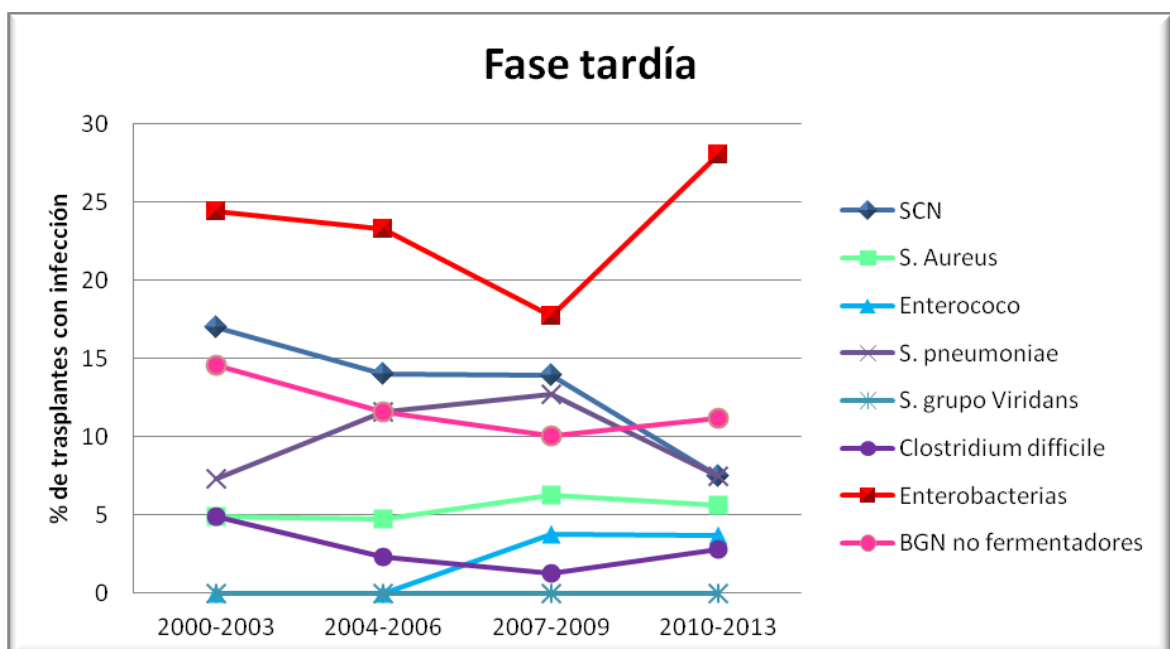


Tabla 23. Tabla comparativa según el tipo de aislamiento bacteriano por trasplante durante la fase tardía de trasplante.

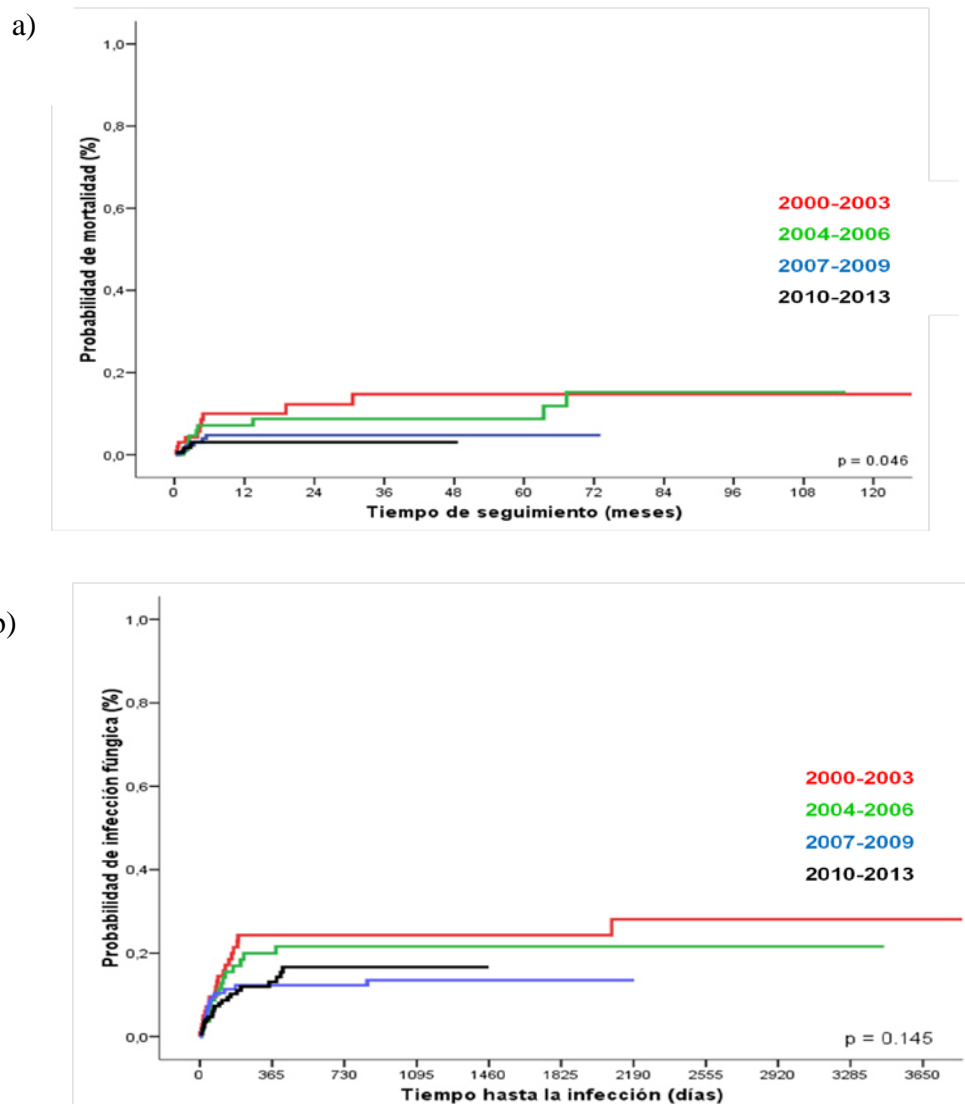
n: nº de trasplantes con infección por....	2000-2003 (n=41)	2004-2006 (n=43)	2007-2009 (n= 79)	2010-2013 (n=107)	2000-2003 vs. 2004-2006	2000-2003 vs. 2007-2009	2000-2003 vs. 2010-2013	2004-2006 vs. 2007-2009	2004-2006 vs. 2010-2013	2007-2009 vs. 2010-2013
<i>S. epidermidis</i> , n (%)	3 (7.3)	5 (11.6)	8 (10.1)	6 (5.6)						
<i>S. hominis</i>	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)						
<i>S. hemolyticus</i>	3 (7.3)	0 (0)	3 (3.8)	2 (1.9)						
SCN, n (%)	7 (17.0)	6 (14.0)	11 (13.9)	8 (7.5)	0.839	0.734	0.303	0.545	0.387	0.098
<i>S. aureus</i> , n (%)	2 (4.9)	2 (4.7)	5 (6.3)	6 (5.6)						
<i>E. faecium</i> , n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (2.5)	3 (2.8)						
<i>E. faecalis</i> , n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	1 (0.9)						
Enterococos, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (3.8)	4 (3.7)	NV	0.194	0.181	0.135	0.123	0.942
<i>S. pneumoniae</i> , n (%)	3 (7.3)	5 (11.6)	10 (12.7)	8 (7.5)	0.734	0.313	0.857	0.462	0.825	0.266
<i>Streptococcus grupo viridians</i> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)						
<i>Clostridium difficile</i>	2 (4.9)	1 (2.3)	1 (1.3)	3 (2.8)	0.387	0.229	0.591	0.801	0.642	0.428
<i>E. coli</i> , n (%)	4 (9.8)	7 (16.3)	12 (15.2)	16 (15.0)						
<i>K.pneumoniae</i> , n (%)	2 (4.9)	1 (2.3)	3 (3.8)	5 (4.7)						
<i>K. oxytoca</i> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)						
<i>Serratia</i> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)						
<i>E. cloacae</i> , n (%)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	8 (7.5)						
Enterobacterias, n (%)	10 (24.4)	10 (23.3)	14 (17.7)	30 (28.0)	0.372	0.322	0.722	0.970	0.139	0.093
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	3 (7.3)	4 (9.3)	4 (5.1)	8 (7.5)						
<i>S.maltophilia</i> , n (%)	2 (4.9)	1 (2.3)	2 (2.5)	3 (2.8)						
<i>A.Baumannii</i> , n (%)	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)						
BGN no fermentadores, n (%)	6 (14.6)	5 (11.6)	8 (10.1)	12 (11.2)	0.362	0.448	0.672	0.808	0.523	0.664

SCN: *Estafilococo coagulasa negativa*, BGN: *Bacilos gram negativos*

6.2.5 DIFERENCIAS EN LA INCIDENCIA DE INFECCIONES FUNGICAS

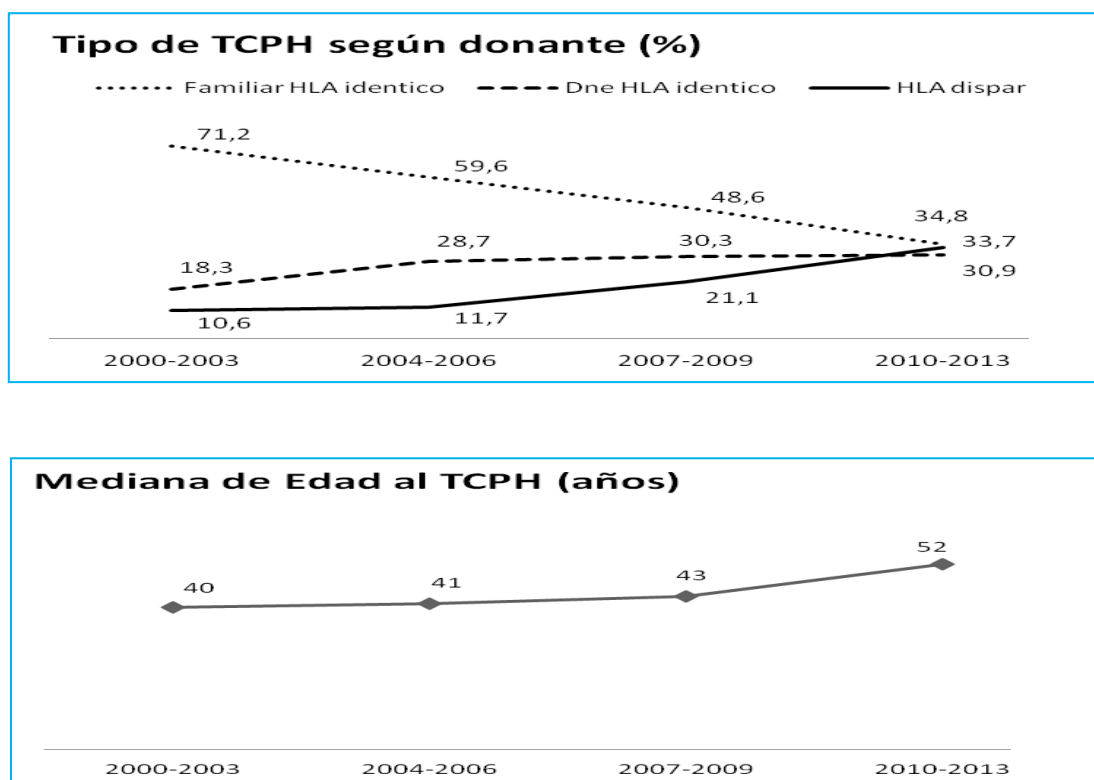
En los últimos años, las infecciones fúngicas han tendido a ser cada vez de aparición más tardía pero también menos frecuentes ($p= 0.145$). Además, presentaron una menor mortalidad comparadas con los primeros años del estudio ($p= 0.046$), como se puede observar en la Figura 27.

Figura 27. Probabilidad de infección fúngica (a) y mortalidad relacionada con las infecciones fúngicas (b)



A pesar de un incremento en la complejidad del trasplante según el tipo de donante y la edad del paciente, el número de infecciones fúngicas ha ido disminuyendo progresivamente (Figura 26), de modo que 21 pacientes (20.2%) en la etapa 2000-2003, 22 pacientes (23.4%) en la etapa 2004-2006, 23 pacientes (16.2%) en la etapa 2007-2009 y 24 pacientes (13.5%) en la etapa 2010-2013 presentaron una infección fúngica durante el alo-TPH.

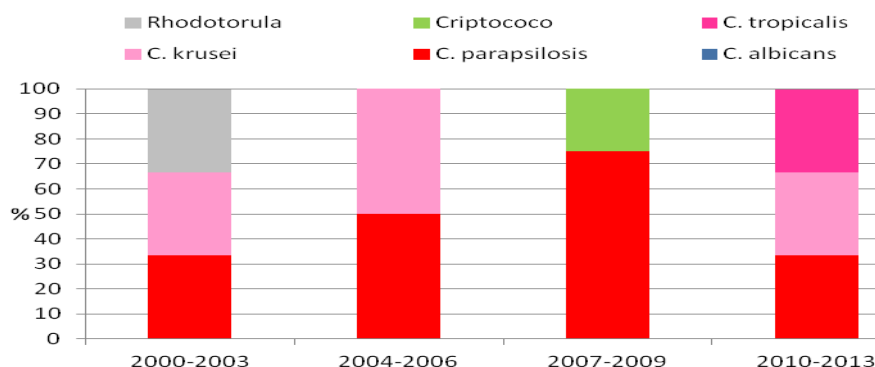
Figura 28. Evolución de la edad y de los tipos de alo-TPH según las cuatro etapas analizadas.



6.2.5.1 INFECCIONES POR HONGOS LEVADURIFORMES

De los 517 trasplantes, 3 pacientes (2.9%) en la primera etapa, 2 pacientes (2.1%) en la segunda, 4 pacientes (2.8%) en la tercera etapa y 3 pacientes (1.7%) en la cuarta, presentaron una infección por hongos levaduriformes. El 83.3% de los aislamientos fueron hongos de la especie *Candida*, todos ellos no *albicans*. Los hongos no pertenecientes a la especie *Candida spp.* fueron aislados en la primera y en la tercera etapa (1 *Rhodotorula* y 1 *Criptococo*) respectivamente (Figura 29).

Figura 29. Distribución de las infecciones por hongos levaduriformes según la etapa estudiada.



En todos los períodos, las infecciones fueron probadas y con aislamiento mayoritario en los hemocultivos (funguemia) y principalmente durante los primeros dos meses de trasplante (Tabla 24).

Tabla 24. Tabla comparativa de las infecciones por hongos levaduriformes en las cuatro etapas analizadas.

Hongos levaduriformes	2000-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2013
N (%)	3 (2.9)	2 (2.1)	4 (2.8)	3 (1.7)
Día de aislamiento, mediana (IQL)	7 (1-161)	54 (12-95)	28 (14-45)	21 (19-75)
Hemocultivos, (%)	2 (66.6)	2 (100)	4 (100)	3 (100)
Líquido ascítico, (%)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

6.2.5.2 INFECCIONES POR HONGOS FILAMENTOSOS

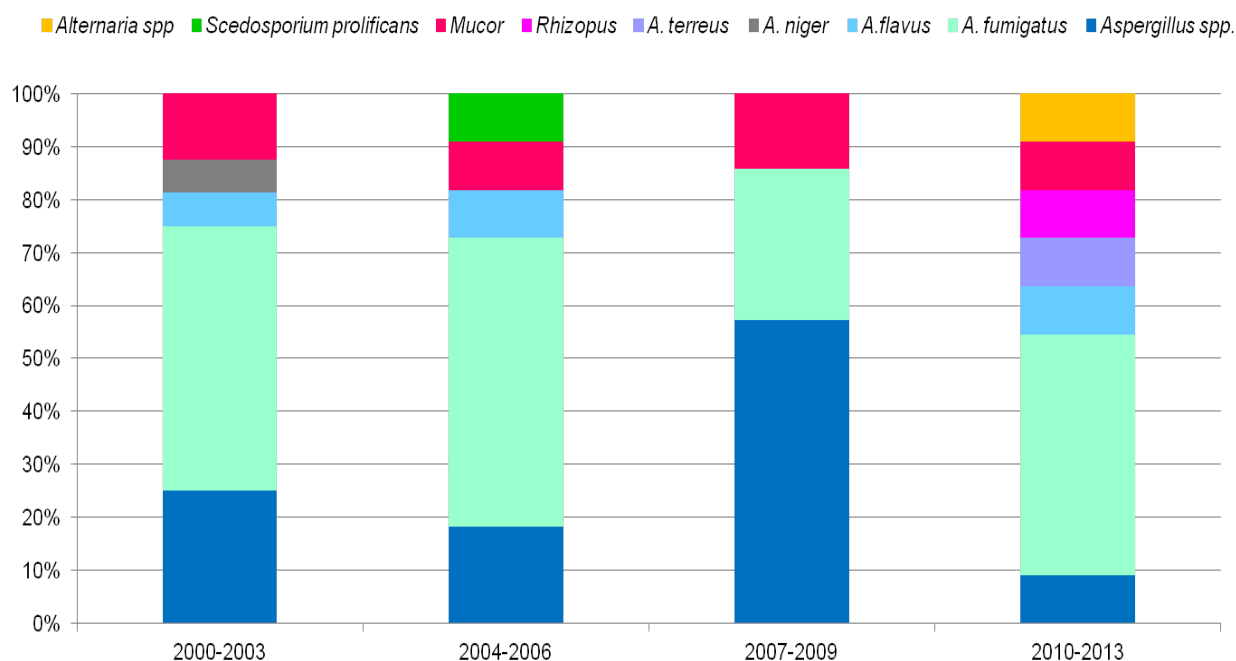
En 56 alo-TPH se diagnosticó una infección por hongos filamentosos probada o probable, siendo la incidencia menor en los últimos años de trasplante comparado con los primeros ($p < 0.05$). Asimismo, la mortalidad relacionada con la infección, ha disminuido disminuyendo de manera progresiva, siendo significativas las diferencias encontradas entre los primeros años del estudio y los últimos (Tabla 25).

Tabla 25. Tabla comparativa de las infecciones por hongos filamentosos en las cuatro etapas analizadas.

IFI por filamentosos	2000 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2013	1ª vs 2ª etapa	1ª vs 3ª etapa	1ª vs 4ª etapa	2ª vs 3ª etapa	2ª vs 4ª etapa	3ª vs 4ª etapa
n (%)*	17 (16.3)	12 (12.8)	10 (7.0)	16 (9.0)	0.645	0.048	0.196	0.122	0.468	0.328
Antes del día +30, n (%)*	3 (2.9)	2 (2.1)	1 (0.7)	3 (1.7)	0.735	0.182	0.501	0.339	0.796	0.433
Antes del día +50, n (%)*	6 (5.8)	3 (3.2)	5 (3.5)	4 (2.2)	0.385	0.399	0.123	0.891	0.640	0.493
Antes del día +100, n (%)*	10 (9.6)	7 (7.4)	7 (4.9)	7 (3.9)	0.587	0.152	0.053	0.423	0.212	0.665
Entre el día +101 y +365, n (%)*	6 (5.8)	4 (4.3)	2 (1.4)	6 (3.4)	0.627	0.057	0.336	0.174	0.712	0.264
Después del día +365, n (%)*	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (0.7)	3 (1.7)	0.943	0.824	0.620	0.768	0.685	0.433
Infección Probada, n (%)	12 (70.6)	7 (58.3)	6 (60.0)	3 (17.6)	0.494	0.573	0.005	0.937	0.046	0.039
Presencia de BO, n (%)	1 (5.9)	1 (8.3)	1 (10.0)	5 (31.2)	0.798	0.693	0.072	0.892	0.241	0.168
Exitus por hongos, n (%)**	7 (41.2)	7 (58.3)	6 (60)	1 (6.3)	0.992	0.090	0.039	0.099	0.003	0.004

*% referido al número de trasplantes: 2000-2003 (104), 2004-2006 (94), 2007-2009 (142), 2010-2013 (178).
 **% referido al número de infecciones filamentosas

Figura 30. Distribución de las infecciones por hongos filamentosos según las etapas del estudio.



A excepción de la última etapa, más del 50% de los diagnósticos de infección por hongos filamentosos se realizaron durante los primeros días de trasplante (58.8%, 58.3%, 70% vs 43.8%, $p=0.05$). En todas las etapas hubo aislamientos microbiológicos durante los primeros 30 días de trasplante (Figura 31 y Figura 32).

Figura 31. IFI probada/probable por hongos filamentosos según las cuatro etapas del estudio.

IFI Probada/Probable

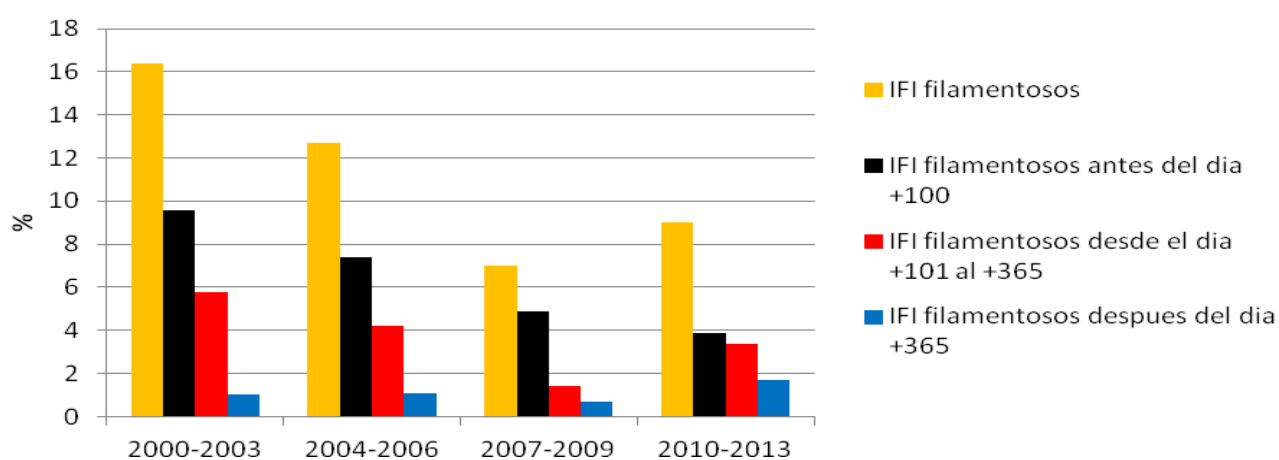
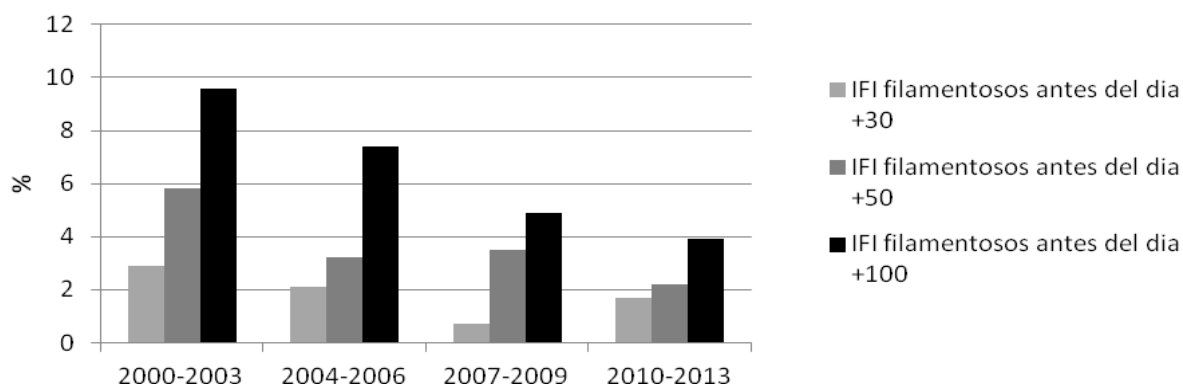


Figura 32. IFI probada/probable por hongos filamentosos antes del día +100.

IFI Probada/Probable antes del día +100

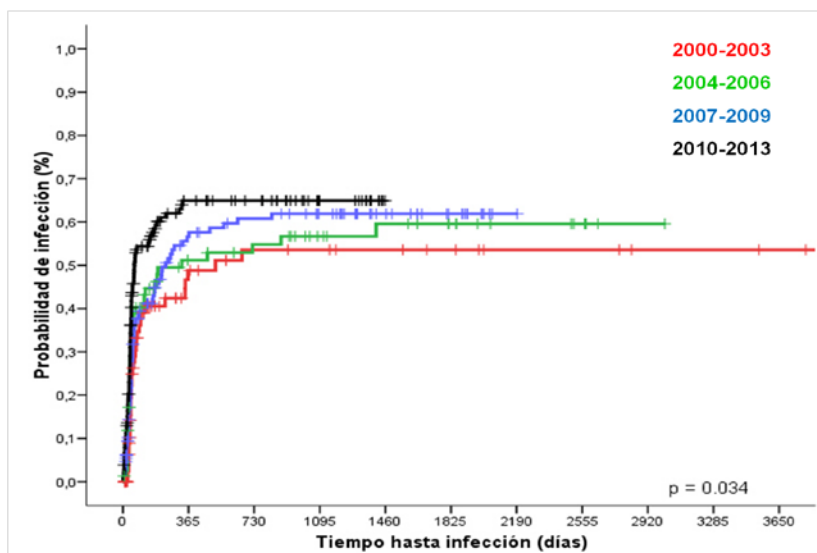


6.2.6 DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO DE INFECCIONES VÍRICAS

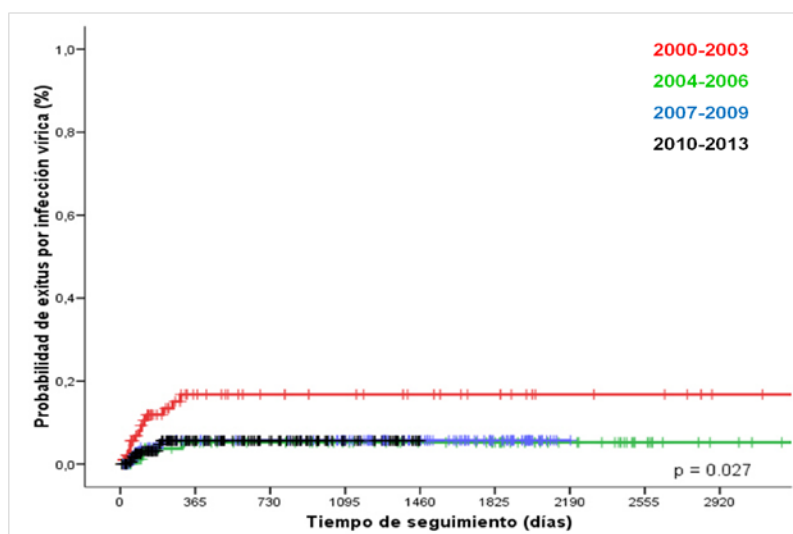
La probabilidad de desarrollar una infección vírica se ha ido incrementando progresivamente ($p=0.034$) en los períodos analizados. Sin embargo, la supervivencia en este sentido ha mejorado significativamente ($p= 0.027$) [Figura 33]

Figura 33. Probabilidad de infección por virus (a) y mortalidad secundaria a infección vírica (b)

a)



b)



6.2.6.1 INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS

La probabilidad de desarrollar una infección/enfermedad citomegálica así como la incidencia observada en nuestra serie aumentó progresivamente a lo largo del tiempo, siendo las diferencias entre la primera y última etapa estadísticamente significativas (Figuras 34 y 35 y Tabla 26).

Figura 34. Probabilidad de infección por CMV en las cuatro etapas del estudio.

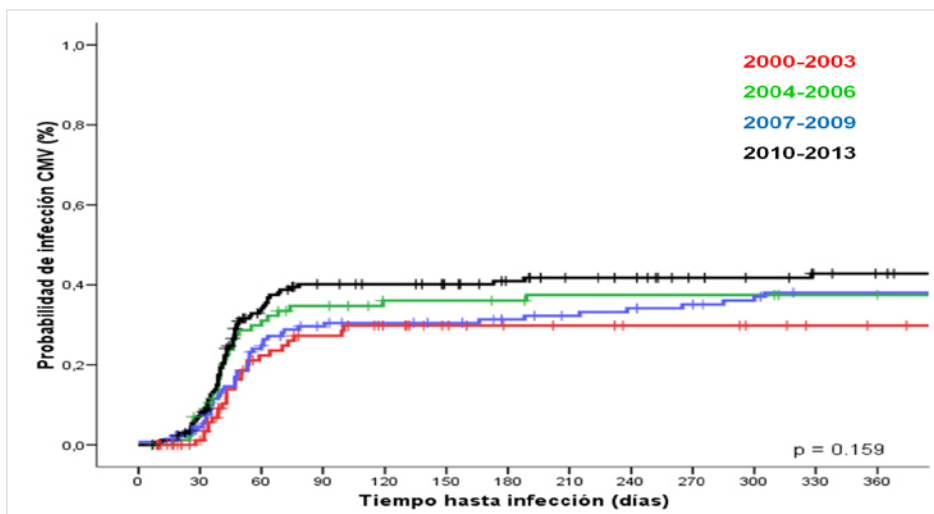
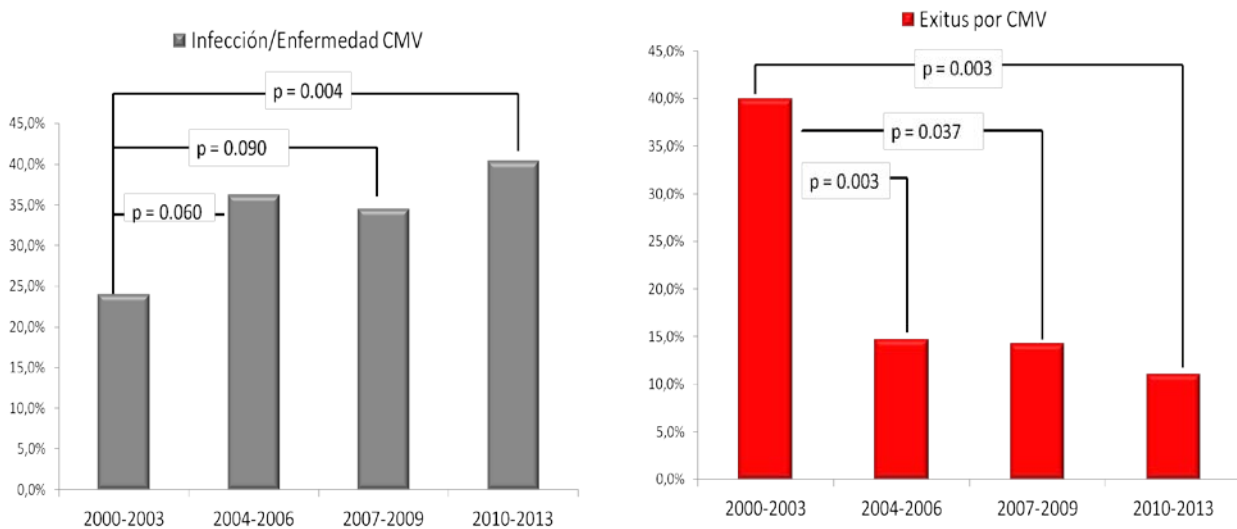


Figura 35. Incidencia de infección/enfermedad y mortalidad por CMV según las cuatro etapas analizadas.



Salvo en los años 2007-2009, en los que la infección por CMV se diagnosticó casi en el tercer mes de trasplante, en el resto de etapas el primer episodio ocurre entre el primer y segundo mes post trasplante. Aunque en general, el número de infecciones citomegálicas se mantuvo estable a lo largo del tiempo (un tercio de los pacientes trasplantados desarrollaran dicha infección) la tasa de enfermedad citomegálica fue superior en los años 2000-2003 y 2010-2013 comparada con el resto de años estudiados (Tabla 26). Sin embargo, es notable que la tasa de mortalidad relacionada con esta infección fuera significativamente mayor entre los pacientes trasplantados en los años 2000-2003 comparados con el resto de períodos estudiados.

Tabla 26. Diferencias de la infección/enfermedad por CMV según las cuatro etapas del estudio.

Infección Enfermedad CMV	2000 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2013	1ª vs 2ª etapa	1ª vs 3ª etapa	1ª vs 4ª etapa	2ª vs 3ª etapa	2ª vs 4ª etapa	3ª vs 4ª etapa
n (%)*	25 (24.0)	34 (36.2)	49 (34.5)	72 (40.4)	0.060	0.090	0.004	0.669	0.571	0.248
Día de documentación (Media ± DE)	49.1 (± 20.4)	51.8 (± 36.6)	80.3 (± 62.0)	47.7 (± 19.0)	0.820	0.219	0.874	0.119	0.750	0.244
Infección de repetición, n (%)	8 (32.0)	18 (52.9)	19 (38.7)	33 (45.8)	0.177	0.389	0.160	0.538	0.924	0.541
Enfermedad Citomegálica, n (%)	10 (40)	9 (26.5)	9 (18.4)	30 (41.6)	0.332	0.424	0.764	0.869	0.374	0.496
Exitus por CMV, n (%)**	10 (40)	5 (14.7)	7 (14.3)	8 (11.1)	0.037	0.019	0.003	0.957	0.598	0.603

*% referido al número de trasplantes: 2000-2003 (104), 2004-2006 (94), 2007-2009 (142), 2010-2013 (178).

**% referido al número de trasplantes con infección/enfermedad por CMV

6.2.6.2 INFECCIONES POR VIRUS VARICELA ZOSTER

La probabilidad de desarrollar una infección por el virus de varicela zoster (VVZ) fue significativamente menor en la última etapa del estudio, independientemente de que la infección fuese localizada o diseminada (Figuras 36 y 37). Sin embargo su aparición fue mucho más precoz que en las otras tres etapas anteriores ($p < 0.001$) [Tabla 27].

Figura 36. Probabilidad de infección por VVZ según las cuatro etapas del estudio.

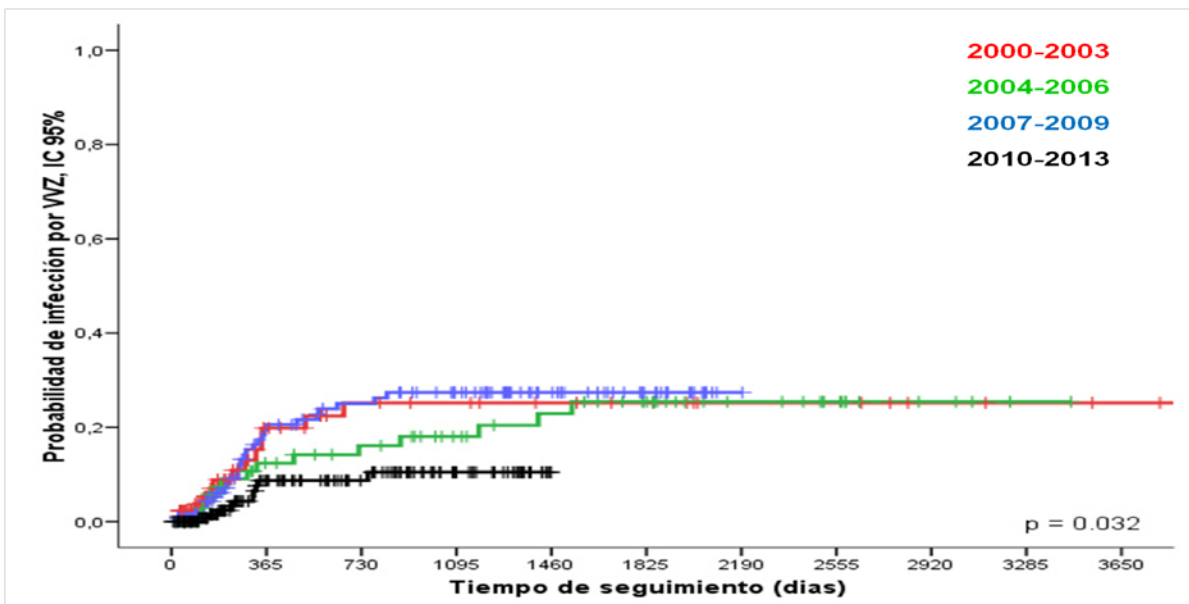


Figura 37. Probabilidad de infección localizada y diseminada por VVZ según las cuatro etapas del estudio.

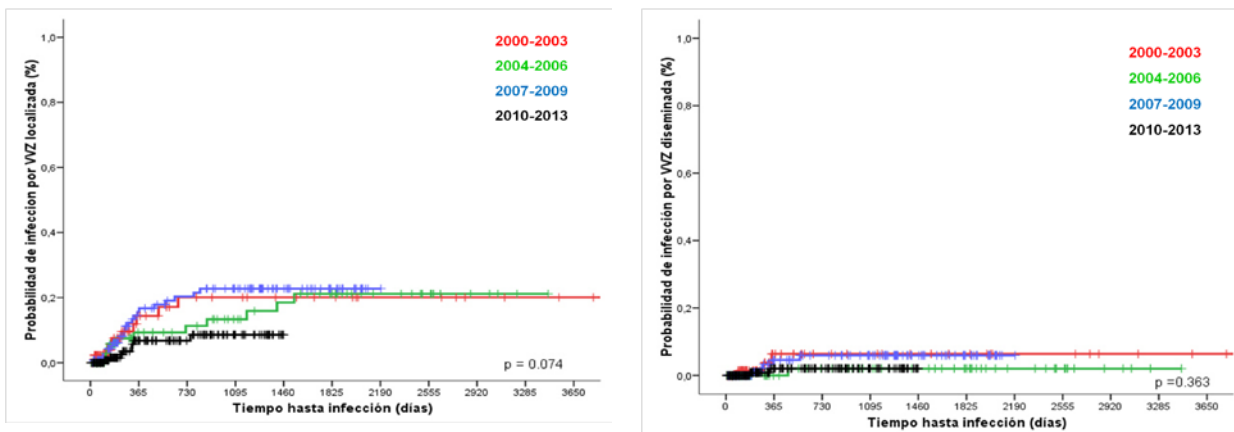


Tabla 27. Diferencias de la infección por VVZV según las cuatro etapas del estudio.

Infección Enfermedad VVZ	2000 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2013	1ª vs 2ª etapa	1ª vs 3ª etapa	1ª vs 4ª etapa	2ª vs 3ª etapa	2ª vs 4ª etapa	3ª vs 4ª etapa
n (%)*	14 (13.9)	14 (16.1)	27 (19.7)	10 (5.7)	0.668	0.238	0.026	0.495	0.011	< 0.001
Día de documentación (Media ± DE)	902 (± 141)	1059 (± 107)	815 (± 60)	493 (± 33)	0.388	0.534	0.006	0.034	< 0.001	< 0.001
Infección localizada** (%)	11 (78.6)	11 (78.6)	22 (81.5)	8 (80.0)	0.648	0.502	0.074	0.335	0.085	0.001
Primoinfección** (%)	0 (0)	3 (25)	2 (7.7)	0 (0)	0.096	0.305	ND	0.142	0.221	0.367

*% referido al número de trasplantes: 2000-2003 (104), 2004-2006 (94), 2007-2009 (142), 2010-2013 (178).
 **% referido al número de trasplantes con infección por VVZ

6.2.6.3 INFECCIONES POR VIRUS JC/BK

En la última etapa, el desarrollo de cistitis hemorrágica fue significativamente más frecuente que en las etapas anteriores ($p < 0.05$), fundamentalmente las producidas por el virus JC/BK comparadas con otras causas ($p < 0.003$) [Figura 38 y Tabla 28].

Figura 38. Diagnóstico de la cistitis hemorrágica y presencia del virus JC/BK en orina.

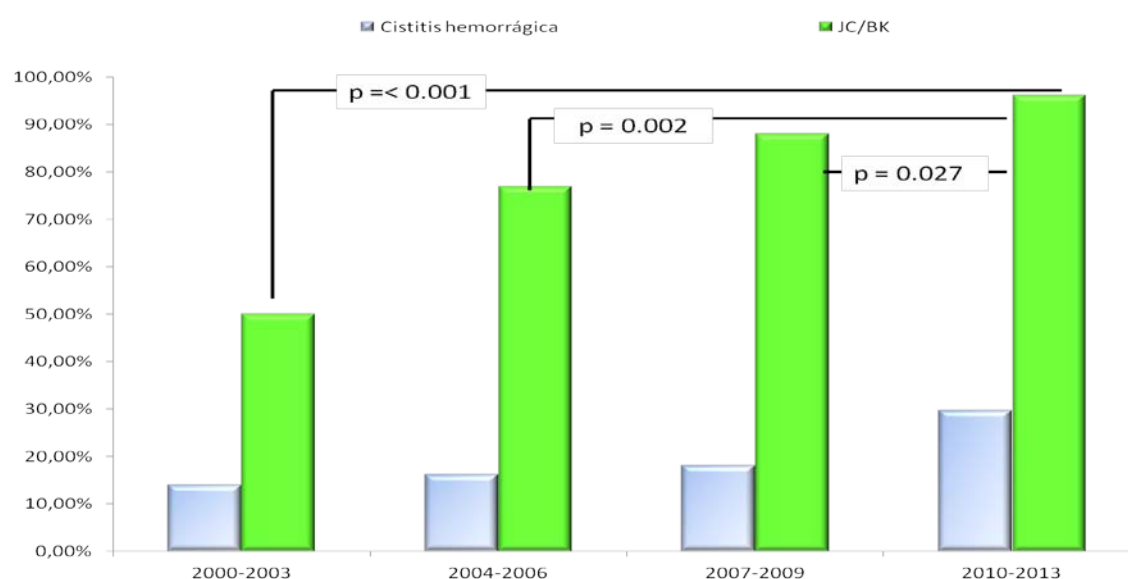


Tabla 28. Diferencias de la infección por Virus JC/BK según las cuatro etapas del estudio.

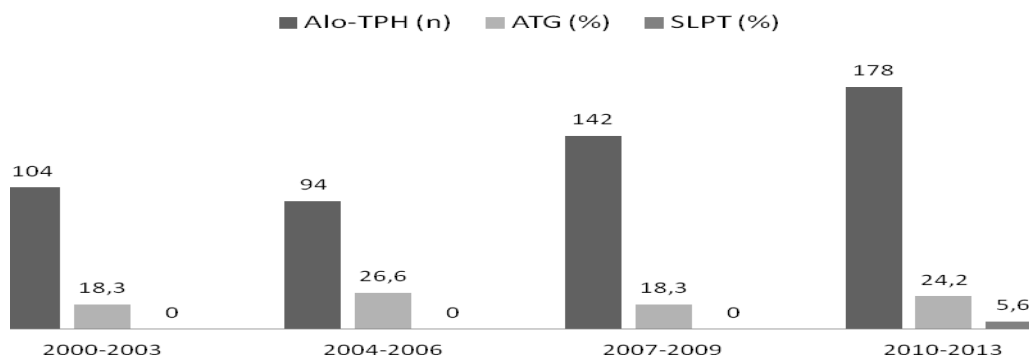
Infección JC/BK	2000 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2013	1ª vs 2ª etapa	1ª vs 3ª etapa	1ª vs 4ª etapa	2ª vs 3ª etapa	2ª vs 4ª etapa	3ª vs 4ª etapa
Síntomas y signos de Cistitis Hemorrágica (%*)	14 (13.9)	14 (16.1)	25 (18.1)	52 (29.7)	0.668	0.379	0.003	0.696	0.023	0.024
Documentación JC/BK	7 (50)	10 (76.9)	22 (88.0)	49 (96.1)	0.303	0.037	< 0.001	0.374	0.002	0.027
Día de documentación (Media ± DE)	157 (± 445)	55 (± 23)	85 (± 17)	69 (± 33)	0.800	0.784	0.613	0.319	0.599	0.424

6.2.6.4 INFECCIONES POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Se evidenció un aislamiento positivo para el virus de Epstein-Barr (VEB) en 22 pacientes. De ellos, 13 (59.1%), habían recibido ATG.

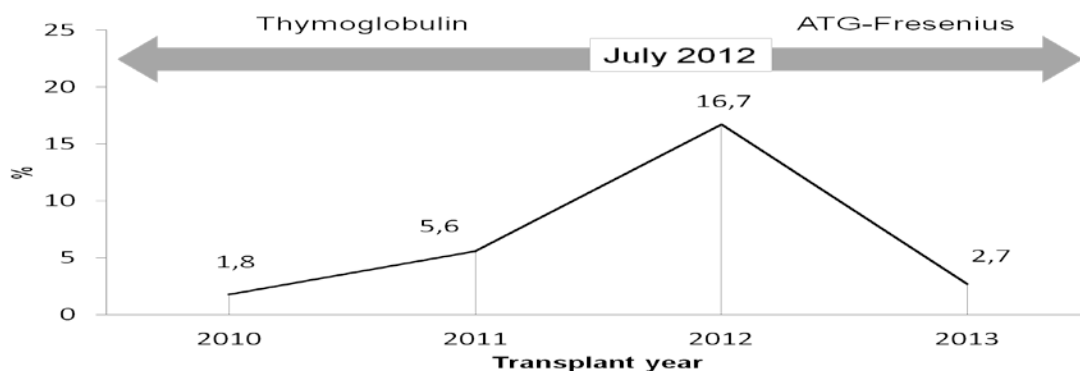
A pesar de que el uso de ATG como parte de la profilaxis de la EICH fue similar en todos los períodos (18.3%, 26.6%, 18.3% y 24.2%), 10 de los 518 pacientes (incidencia acumulada, 1.8%) desarrollaron un síndrome linfoproliferativo post trasplante (SLPT), todos ellos en la cuarta etapa, ($p < 0.001$) [Figura 39].

Figura 39. Número de Alo-TPH, uso de ATG e incidencia de SLPT según la etapa de trasplante.



En el último periodo, se observaron diferencias significativas cuando se analiza año a año, con una incidencia que pasó del 1.8% en 2010 al 16.7% en 2012, $p = 0.029$. Asimismo, el cambio producido en el tipo de ATG administrado, se asoció con una disminución en el número de SLPT (Figura 40).

Figura 40. Incidencia de SLPT con Timoglobulina y ATG-Fresenius.



Características clínicas de los pacientes con SLPT

Los pacientes que desarrollaron un SLPT mostraron grandes diferencias en cuanto a la edad, el sexo, la enfermedad de base, el tipo de donante y la fuente de células progenitoras. La mediana de tiempo al diagnóstico de los SLPT se situó en el día +63 de trasplante. La carga viral mediana y máxima de VEB fue de 58.116 copias/mg de DNA y 110.270 copias/mg de DNA respectivamente. Entre los 9 pacientes con confirmación histológica de un SLPT, 7 fueron monomórficos y 2 polimórficos. Cinco de los 10 pacientes fallecieron a consecuencia del SLPT. De 7 casos que pudieron ser evaluados, en 6 se demostró que el origen fue a partir de las células del donante (Tabla 29).

Factores de riesgo e incidencia de SLPT después del cambio de Timoglobulina a ATG Fresenius

Desde Enero de 2010 hasta Junio de 2012, 31 pacientes recibieron Timoglobulina. Durante este tiempo, la incidencia de SLPT aumentó progresivamente hasta llegar a ser del 66.7% en el período comprendido entre Enero y Junio de 2012. Desde Julio de 2012 hasta Diciembre de 2013, 12 pacientes habían recibido ATG-Fresenius como profilaxis de la EICH. Aunque no hubo diferencias en cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de SLPT, la incidencia disminuye y la supervivencia global de la serie mejora (Figura 41).

Figura 41. Supervivencia Global según los últimos 18 meses del estudio y el tipo de ATG.

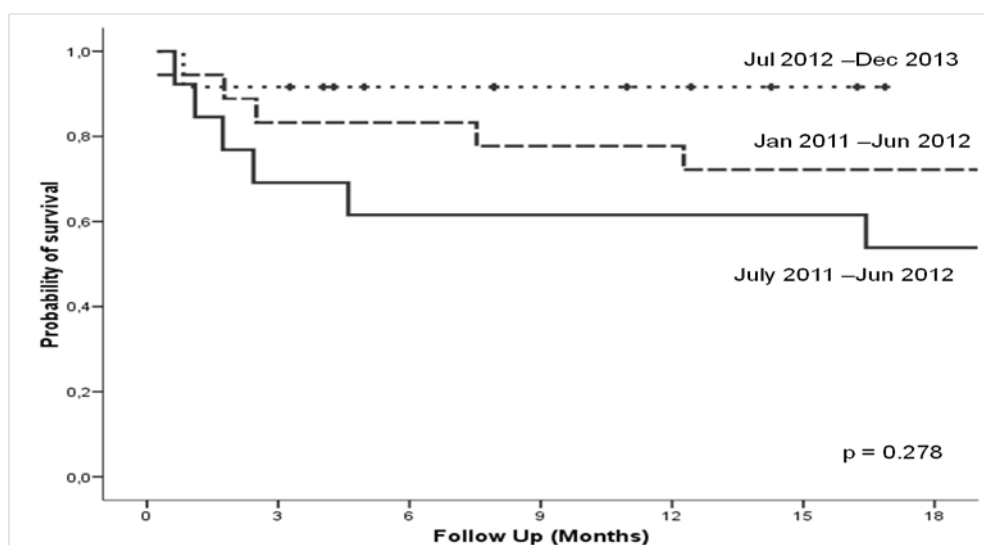


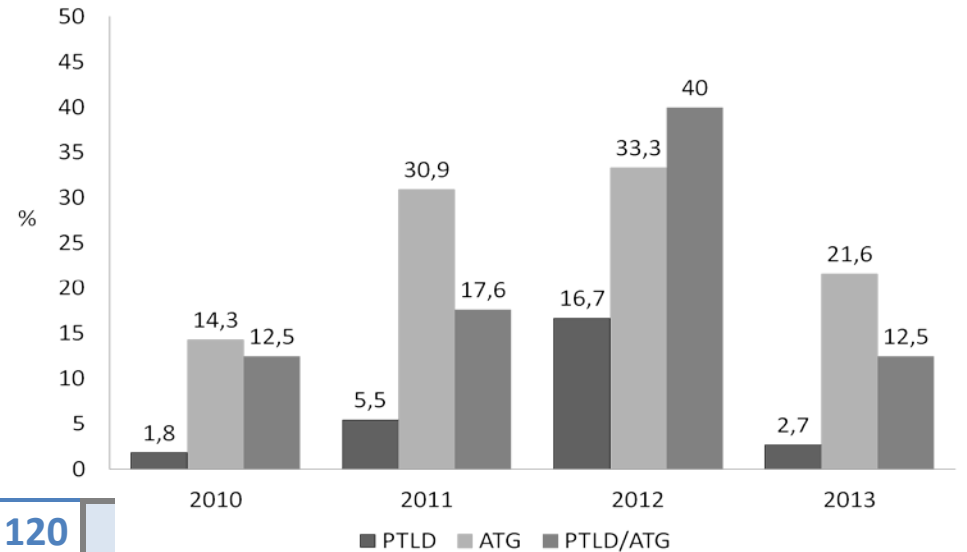
Tabla 29. Características de los Síndrome Linfoproliferativos post trasplante (SLPT).

Paciente	Edad/ Sexo	Enf.	Donante	Fuente CPH	SLPT	Día de dco de SLPT	Histología	Clonalidad	Origen células tumORALES	EBV D/R	Viremia al dx (copias/ml)	Viremia máxima (copias/ml)	Estatus (días)
1	36/M	AM	Fam	MO	Probada	+ 57	Monomorfo	Si	Receptor	+/+	58.116	76.540	Vivo (+1318)
2	22/M	AM	DnE-mm	MO	Probada	+ 49	Polimorfo	Si	Donante	+/+	309.305	381.471	Vivo (+997)
3	32/F	LNH-T	DnE-mm	SP	Probada	+ 68	Monomorfo	Si	Donante	+/+	947.795	1.305.420	Exitus (+75)
4	49/F	LMA	DnE-mm	MO	Probada	+ 71	Monomorfo	Si	Donante	+/+	71.305	71.305	Exitus (+73)
5	59/F	MM	DnE-mm	SP	Probable	+ 31	---	----	---	+/+	144.000	144.000	Exitus (+52)
6	58/F	LMA	Fam	SP	Probada	+ 54	Polimorfo	No	Donante	+/+	3.420	906.000	Vivo (+673)
7	17/F	LLA	DnE	CU	Probada	+ 102	Monomorfo	Si	Donante	-/+	negativo	15.450	Vivo (+647)
8	5/F	Fanconi	DnE	CU	Probada	+ 44	Monomorfo	Si	Donante	-/+	20.970	780.000	Exitus (+44)
9	42/F	LH	Haplo	MO	Probada	+106	Monomorfo	Si	ND	-/+	61.200	61.200	Vivo (+597)
10	56/M	LMA	DnE	SP	Probada	+95	Polimorfo	Si	ND	ND/+	1.754	6713	Exitus (+360)

CPH: Células Progenitoras Hematopoyéticas. SLPT: Síndrome Linfoproliferativo Post-Trasplante.
 AM: Aplasia medular. LNH-T: Linfoma no Hodgkin T. LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda. MM: Mieloma Múltiple. LH: Linfoma de Hodgkin. Fam: Donante familiar HLA idéntico. DnE-mm: Donante no emparentado con disparidad. DnE: Donante no emparentado HLA idéntico. MO: Médula Ósea. SP: Sangre Periférica. CU: Cordón Umbilical. Haplo: Trasplante Haploidéntico. Dx: Diagnóstico

Figura 42.

Frecuencias de pacientes tratados con ATG (Timoglobulina o ATG-Fresenius) e incidencia de SLPT entre los años 2010 y 2013.



6.3 IMPACTO DE LOS CAMBIOS EN EL PROCEDIMIENTO Y LAS INFECCIONES

En este apartado hemos analizado por análisis univariable, si los cambios detectados entre los diferentes años estudiados entre los **factores relacionados con el paciente** (la edad, el tipo de enfermedad y el estatus de la misma al trasplante, los valores nutricionales [el índice de masa corporal, la cifra de albumina], la glucemia y la cifra de creatinina), **el procedimiento** (el tipo de donante, la fuente de CPH, el tiempo de ingreso, el uso de acondicionamiento de intensidad reducida y de fludarabina, el uso de ciclosporina y/o micofenolato como profilaxis de la EICH, la celularidad infundida, el uso de G-CSF y su duración) ó **los factores de riesgo infeccioso** (la presencia de hipogammaglobulinemia pre-trasplante, el desarrollo de mucositis, el uso de NPT y su duración, el tiempo de neutropenia profunda, el tipo de catéter venoso utilizado, la habitación de aislamiento, el uso de filtros de agua, la posibilidad de uso de valganciclovir, la determinación de galactomanano y el uso de un protocolo de inserción y el cuidado de catéteres) han sido capaces de modificar de manera independiente la probabilidad de desarrollar una infección bacteriana por bacterias gram positivas o gram negativas, la probabilidad de desarrollar una infección bacteriana según la fases de riesgo del trasplante, la probabilidad de desarrollar una infección fúngica filamentosa ó la probabilidad de desarrollar una infección vírica por el virus CMV, por el virus VVZ, por el virus VEB ó por el virus JC/BK. Asimismo, y aunque no se observaron diferencias entre los diferentes años analizados, se han incluido en todos los análisis el impacto que tiene por sí mismo el desarrollo de la EICH aguda grave (grado III-IV) y el desarrollo de la EICH crónica extensa.

Posteriormente hemos analizado de manera conjunta en el análisis multivariable, el impacto que tienen aquellas variables significativas detectadas en el univariable y que a nuestro juicio y según datos detectados en la literatura pudieran contribuir en el desarrollo de complicaciones infecciosas, pero que no han sido significativas en el análisis univariable o ni siquiera estuvieron analizadas en el mismo.

6.3.1 INFECCIONES BACTERIANAS

6.3.1.1 INFECCION BACTERIANA SEGÚN EL TIPO DE BACTERIAS

Análisis Univariable

En primer lugar, de los factores relacionados con el paciente que se han visto modificados a lo largo de los cuatro períodos estudiados, únicamente la cifra de creatinina parece influir en el desarrollo de infecciones por bacterias Gram-negativas (Tabla 30).

Tabla 30. Análisis univariable de los factores que se han modificado a lo largo de los cuatro períodos analizados y el desarrollo posterior de infecciones bacterianas.

Variable	Todas las bacterias (n =1070)	Bacterias Gram-Negativas (n= 594)	Bacterias Gram-Positivas (n= 475)
Etapa	0.095	0.277	0.097
Edad ≥ 50 años	0.087	0.153	0.306
Tipo de enfermedad*	0.462	0.353	0.581
IMC ≥ 25 Kg/m ²	0.128	0.134	0.058
Glucosa ≥ 95 mg/dl	0.829	0.349	0.604
Creatinina ≥ 1 mg/dl	0.081	0.024	0.629
Albumina ≥ 4,1 g/dl	0.165	0.132	0.355
Presencia de hipogammaglobulinemia	0.271	0.070	0.241
Familiar HLA idéntico vs otro	0.172	0.442	0.105
Fuente de CPH (MO vs otro)	0.996	0.677	0.586
Remisión al trasplante vs otros	0.058	0.024	0.171
Ingreso < 30 días	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Acondicionamiento intensidad reducida vs ablativo	0.797	0.947	0.981
Uso de Fludarabina (si/no)	0.125	0.215	0.089
Uso de Ciclosporina (si/no)	0.198	0.159	0.017
Uso de Micofenolato (si/no)	0.428	0.242	0.399
CN < 4 x 10 ⁸ /Kg	0.427	0.920	0.441
CD34 < 3,5 x 10 ⁶ /Kg	0.848	0.701	0.489
CMN < 1 x 10 ⁸ /Kg	0.598	0.791	0.877
Uso de NPT (si/no)	0.007	0.016	< 0.001
Uso de G-CSF (si/no)	0.005	0.005	0.036
Tipo de vía**	0.669	0.884	0.943
Ambiente protegido ***	0.023	0.316	0.017
Uso de filtros de agua (si/no)	0.009	0.018	0.083
Uso de tratamiento con Valganciclovir (si/no)	0.015	0.109	0.027
Determinación de Galactomanano (si/no)	0.129	0.082	0.488
Mucositis grave (si/no)	0.019	0.002	0.088
Neutropenia < 6 días	0.001	0.001	0.008
Uso de protocolo Bacteriemia zero (si/no)	0.013	0.015	0.013
EICH aguda III-IV (si/no)	0.105	0.457	0.006
EICH crónica extensa (si/no)	0.098	0.011	0.200

*LMA, LLA, SMD vs otros. ** Hickman vs CVC. *** HEPA, Laminar vs convencional.

Por otro lado, en la evaluación de los factores relacionados con el procedimiento, sí hemos observado que los pacientes con alteración de las barreras de protección natural tales como la piel y el tubo digestivo, durante la fase previa al prendimiento (reflejado por el uso de nutrición parenteral y su duración) tienen una mayor probabilidad ($p < 0.01$) de desarrollar infecciones bacterianas a lo largo del tiempo. Y esto es así, tanto para el desarrollo de infecciones por bacterias Gram-negativas ($p < 0.02$) como para bacterias Gram-positivas [$p < 0.005$], Tabla 30 y Figuras 43 a-c].

Figura 43a. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de cualquier infección bacteriana según el uso de la NPT.

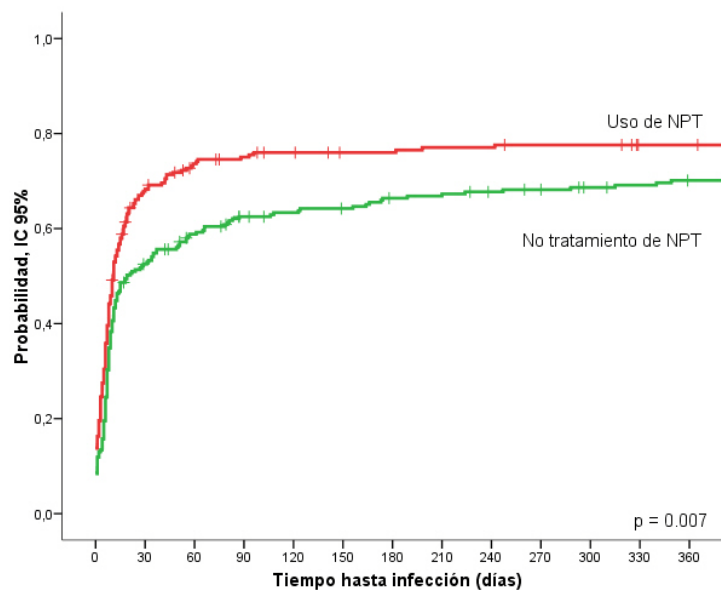


Figura 43b. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por Bacterias Gram-negativas según el uso de la NPT.

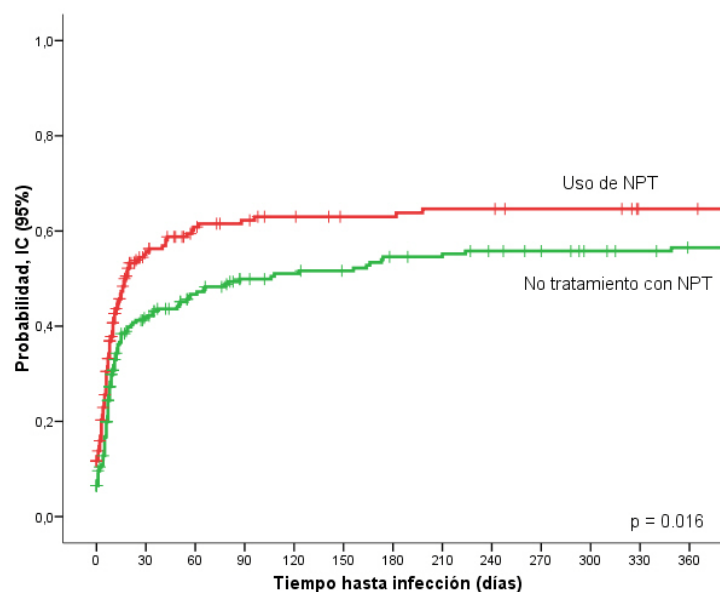
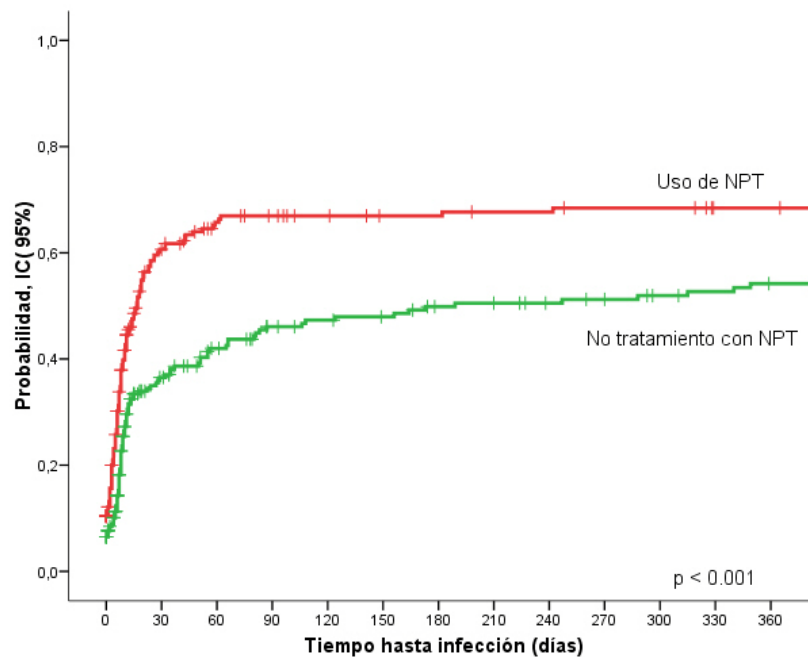


Figura 43c. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por Bacterias Gram-positivas según el uso de la NPT.



Asimismo, la presencia de una neutropenia < 100 neutrófilos/ mm^3 durante más de 6 días, a su vez relacionado con un mayor uso de G-CSF, se asoció significativamente con una mayor probabilidad de desarrollar infecciones bacterianas ($p=0.001$), tanto por bacterias Gram-negativas ($p=0.001$) como para bacterias Gram-positivas ($p=0.008$) (Tabla 30 y Figuras 44 a-f).

Figura 44a y 44b. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección bacteriana según la presencia de neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$) y prolongada (≥ 6 días) (a) y según el uso de G-CSF (b).

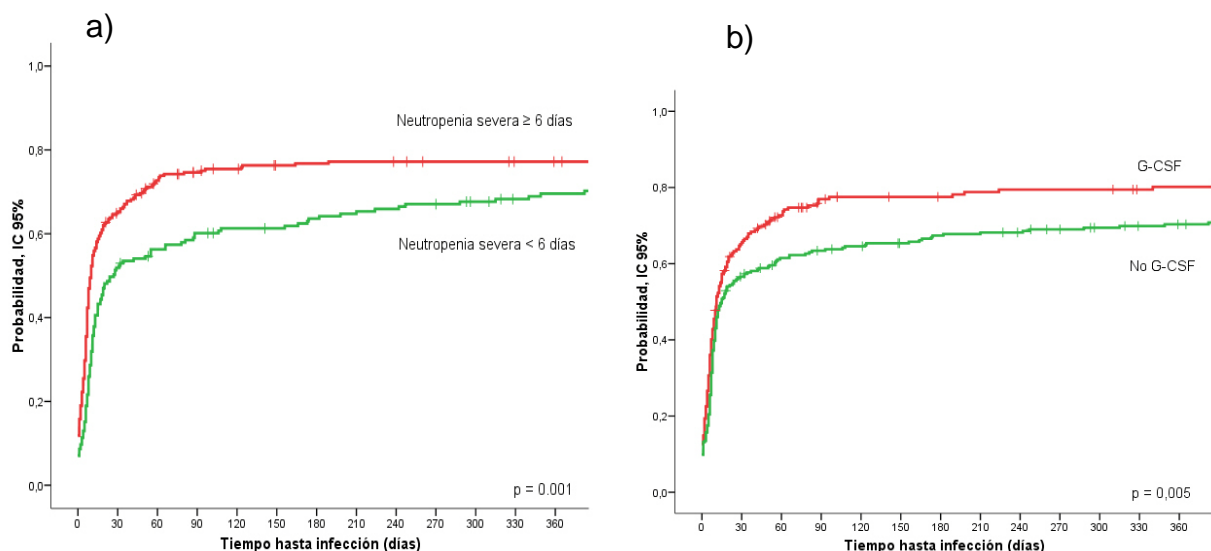


Figura 44c y 44d. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Negativas según la presencia de neutropenia profunda (<100/mm³) y prolongada (≥ 6 días) (c) y el uso de G-CSF (d).

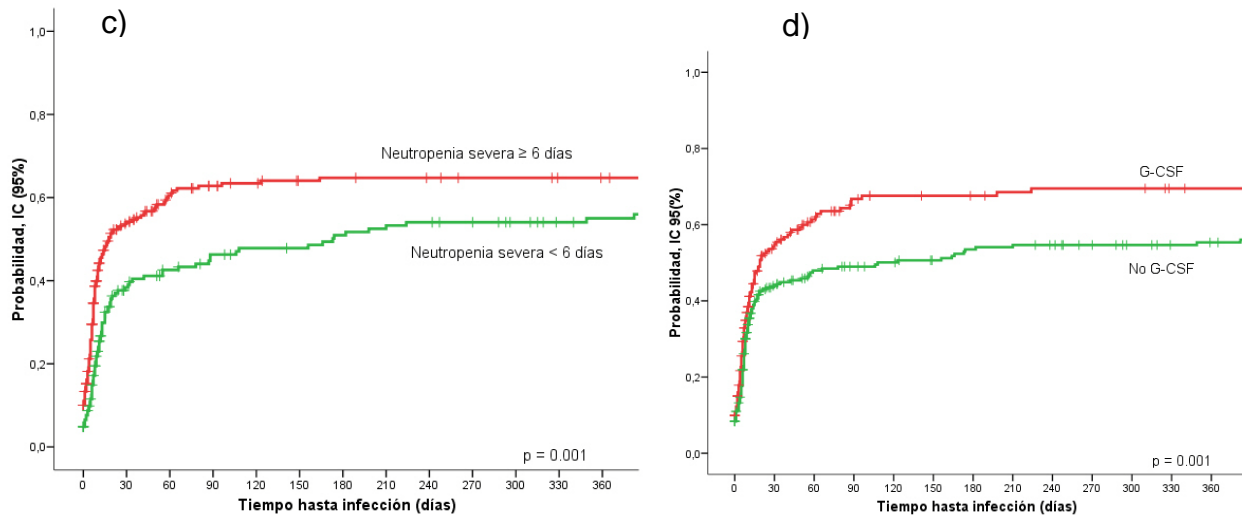
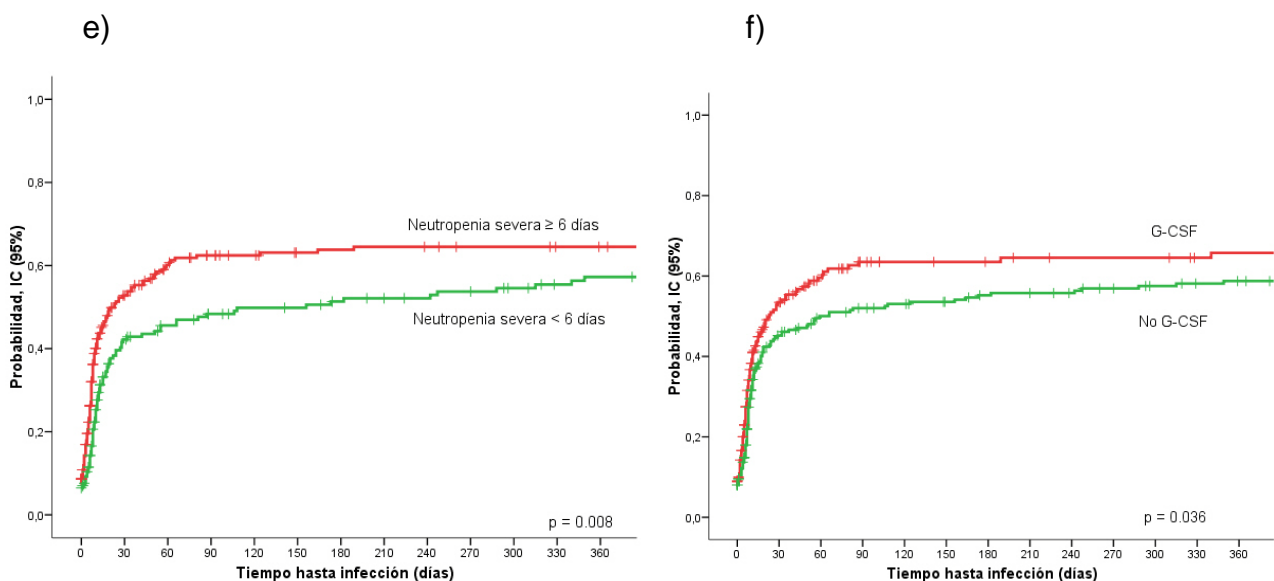
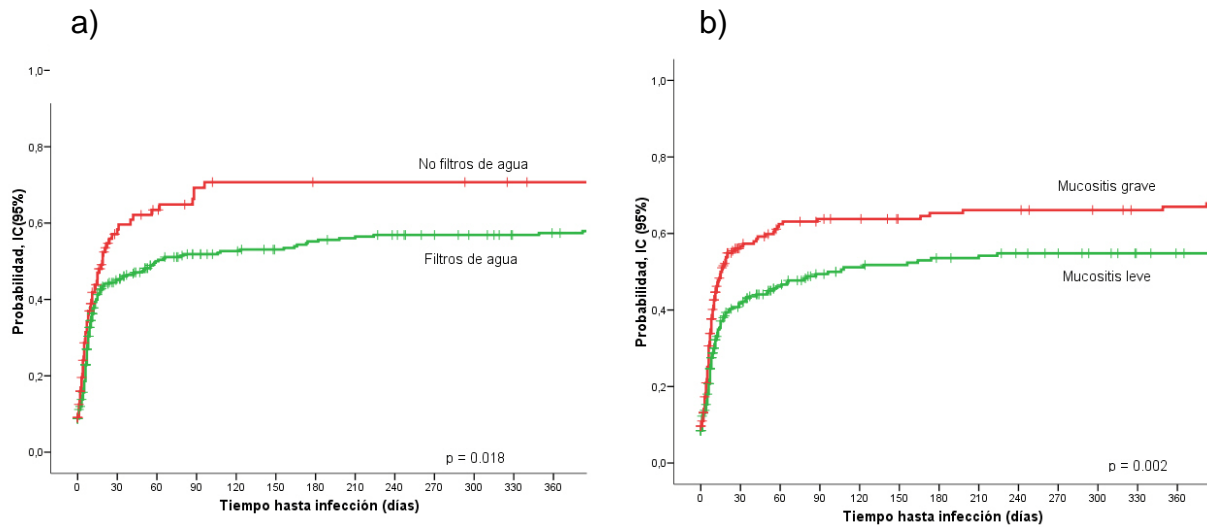


Figura 44e y 44f. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Positivas según la presencia de neutropenia profunda (<100/mm³) y prolongada (≥ 6 días) (e) y el uso de G-CSF (f).



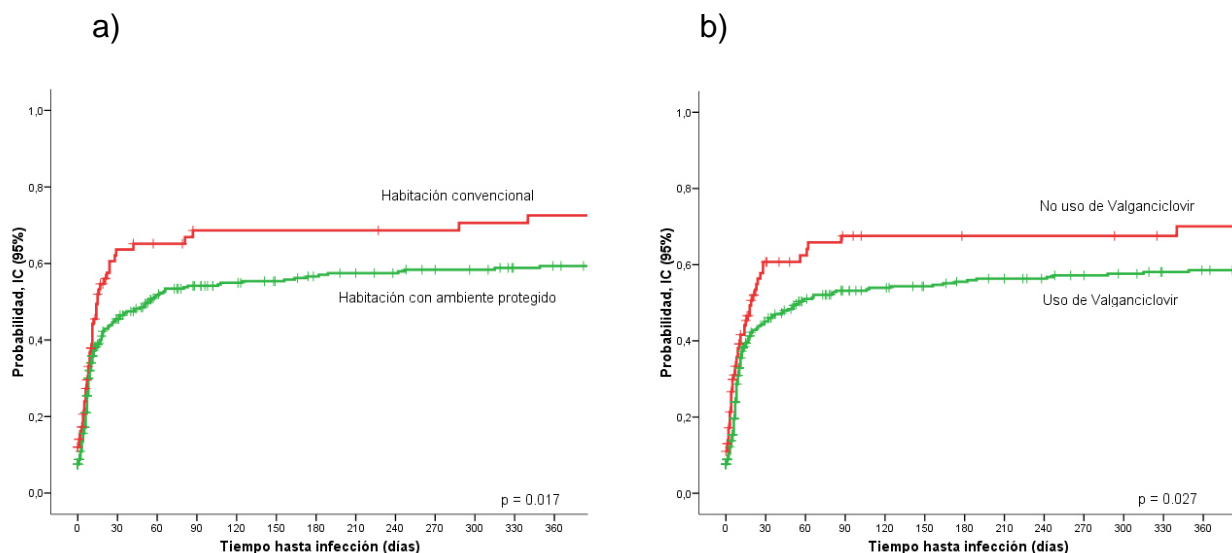
De manera significativa, el uso de filtros de agua que evitan la transmisión de bacterias Gram-negativas acuófilas, tales como *Pseudomonas spp* ó *Stenotrophomona spp*, y el desarrollo de mucositis grave que favorece la aparición de translocación bacteriana a nivel intestinal se asocian con una mayor probabilidad ($p= 0.018$ y $p= 0.002$, respectivamente) de desarrollar infecciones por bacterias Gram-negativas (Tabla 30 y Figuras 45 a-b).

Figura 45. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Negativas según el uso de filtros de agua (a) y la presencia de mucositis grave (b).



En cuanto al desarrollo de infecciones por bacterias Gram-positivas, el uso de un ambiente protegido así como el uso de tratamientos orales para la infección por CMV han disminuido la probabilidad de desarrollo de las mismas ($p = 0.018$ y $p=0.027$, respectivamente) [Figuras 46 a y b].

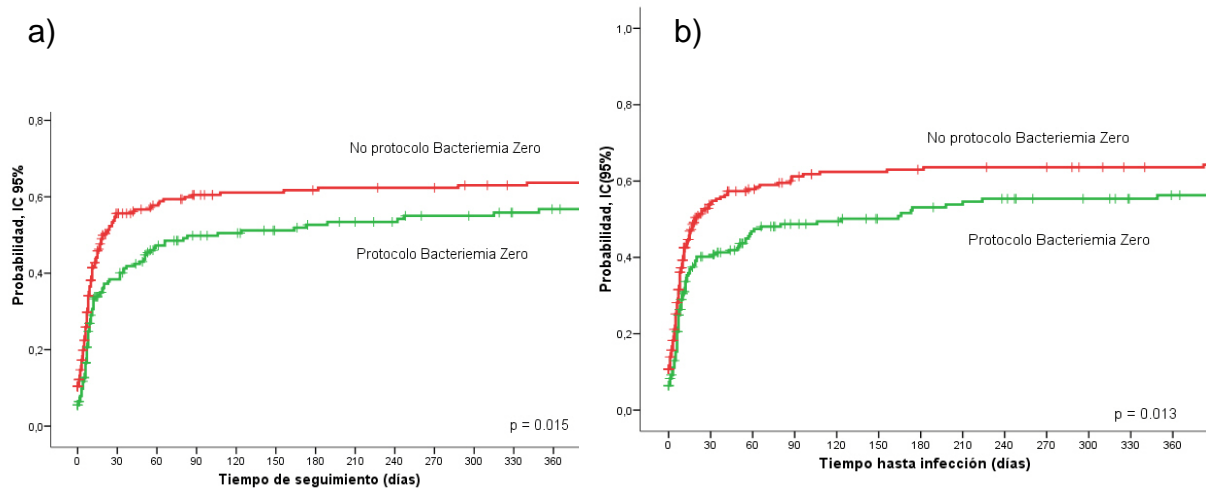
Figura 46. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Positivas según la presencia de un ambiente protegido (a) y el tratamiento del CMV con valganciclovir (b).



El protocolo de “bacteriemia zero” implantado en el año 2009 y, que trabaja sobre un mayor cuidado en la colocación y el mantenimiento de catéteres de larga duración, ha disminuido

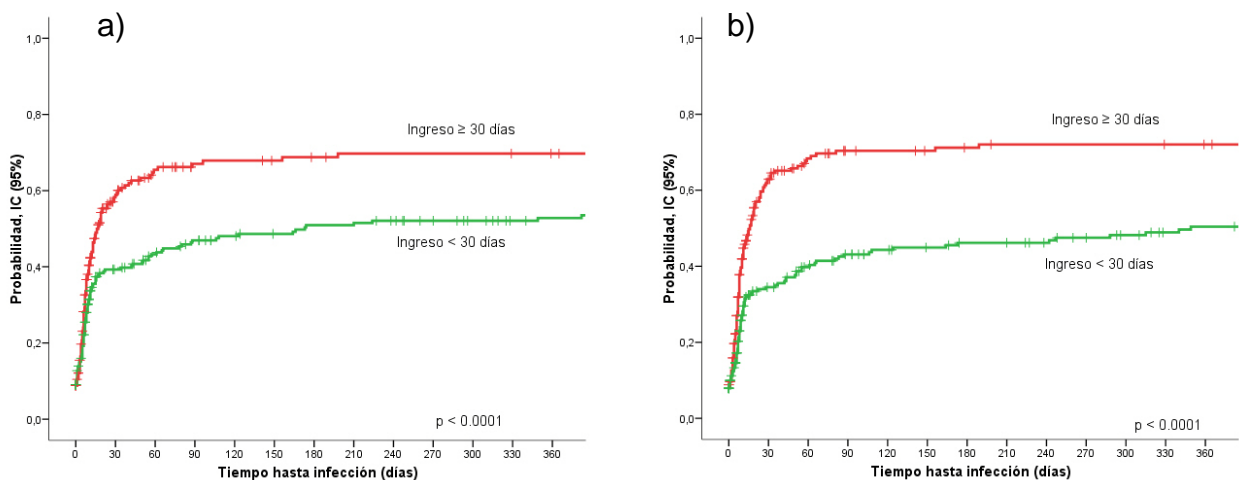
de manera significativa la probabilidad de infecciones bacterianas, tanto por bacterias Gram-negativas ($p= 0.015$) como por bacterias Gram-positivas [(0.013), Tabla 30 y Figura 47].

Figura 47. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Negativas (a) y Gram-Positivas (b) a partir del uso de protocolo de bacteriemia zero.



Sin embargo, el factor que en el análisis univariable demostró ser más significativo tanto para el desarrollo de infecciones por bacterias Gram-positivas como Gram-negativas fue el haber tenido un ingreso inicial con una duración superior a los 30 días (Tabla 30 y Figura 48).

Figura 48. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-negativas (a) y Gram-positivas (b) según la duración del ingreso hospitalario inicial.



Análisis multivariable

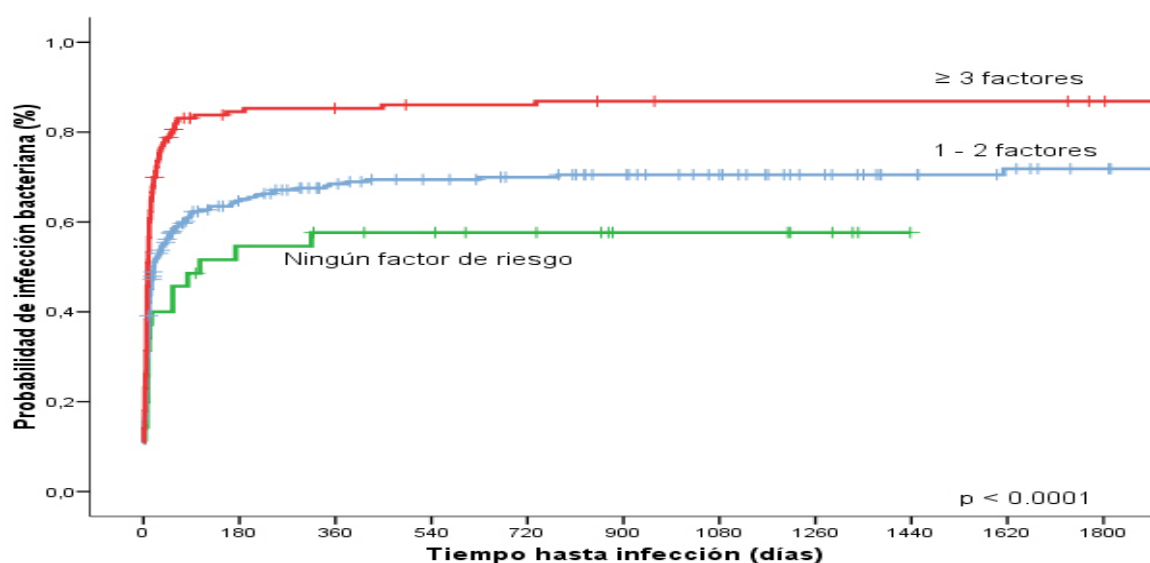
Analizando aquellos factores que en el análisis univariable tuvieron significación ≤ 0.015 y la edad ≥ 50 años, en el análisis multivariable realizado, la presencia de una neutropenia < 100 neutrófilos/mm³ y de más de 6 días de duración, el tiempo de ingreso inicial superior al mes, una edad al trasplante mayor a 50 años y un menor cuidado en la inserción de los catéteres, aumenta el riesgo de desarrollo de infección bacteriana (Tabla 31).

Tabla 31. Análisis multivariable de Cox para evaluar la probabilidad de una infección bacteriana.

Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
No uso de NPT	1.0	0.8-1.3	0.966
Uso de filtros de agua	0.9	0.7-1.3	0.728
Uso de G-CSF	1.2	0.9-1.5	0.167
Uso de valganciclovir	0.9	0.5-1.6	0.755
Duración de la neutropenia <100 Nf/mm ³ ≥ 6 días	1.3	1.0-1.6	0.035
Duración del ingreso inicial ≥ 30 días	1.5	1.2-1.9	0.001
Edad ≥ 50 años	1.3	1.0-1.6	0.026
Aplicación del protocolo Bacteriemia Zero	0.8	0.6-0.9	0.015

Asimismo, la combinación de al menos 3 de estos cuatro factores, aumenta la probabilidad de infección bacteriana hasta situarla en el 85% antes del sexto mes de trasplante, mientras que aquellos pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo la probabilidad de la misma es de un 55% ($p < 0.0001$) [Figura 49].

Figura 49. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de cualquier infección bacteriana ajustado por los factores de riesgo anteriores (Tabla 31).



Respecto a las bacterias Gram-negativas, el análisis multivariable demostró que el factor más importante para el desarrollo de las mismas fue la neutropenia profunda y prolongada (HR 1.37, IC95% 1.03-1.82, $p = 0.027$), si bien es cierto que la edad mayor de 50 años y la ausencia de un protocolo de control para las infecciones bacterianas asociadas a catéter, se mostraron como dos probables factores asociados aunque no llegaron a alcanzar una significación estadística ($p=0.054$ y $p=0.062$, respectivamente). Cuando nos referimos a las infecciones por enterobacterias, sí observamos cómo estos tres factores intervienen de manera significativa ($p \leq 0.05$) [Tabla 33], prestando importancia al efecto que los grupos de edad tienen sobre el desarrollo de las mismas (Figura 50).

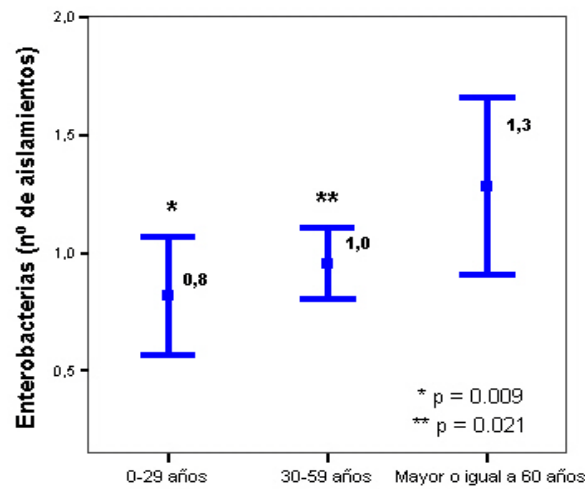
Tabla 32. Análisis multivariable de Cox para evaluar la probabilidad de infecciones por bacterias Gram-negativas

Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Uso de filtros de agua	1.1	0.7-1.6	0.706
Uso de G-CSF	1.2	0.9-1.6	0.246
Mucositis grave	1.2	0.9-1.6	0.178
Duración de ingreso ≥ 30 días	1.2	0.9-1.7	0.138
Protocolo Bacteriemia Zero	0.7	0.5-1.0	0.062
Edad ≥ 50 años	1.3	1.0-1.7	0.054
Duración de neutropenia <100 Nf/mm ³ ≥ 6 días	1.4	1.0-1.8	0.027

Tabla 33. Análisis multivariable de Cox para analizar la probabilidad de infecciones por enterobacterias

Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Uso de filtros de agua	1.0	0.6-1.5	0.839
Uso de G-CSF	1.2	0.8-1.7	0.312
Mucositis grave	1.3	0.9-1.7	0.147
Duración de ingreso ≥ 30 días	1.3	0.9-1.8	0.121
Protocolo Bacteriemia Zero	0.7	0.5-1.0	0.051
Duración de neutropenia <100 Nf/mm ³ ≥ 6 días	1.4	1.0-1.9	0.034
Edad ≥ 50 años	1.5	1.1-2.0	0.015

Figura 50. Infección por enterobacterias según la edad del paciente en el momento del alo-TPH



Por otro lado, aunque en el análisis univariable el uso de filtros PAL parece disminuir la probabilidad de desarrollar infecciones por bacterias Gram-negativas (Tabla 30), en concreto, fundamentalmente por BGN no fermentadores (Figura 50) cuando se analiza de manera conjunta con otras variables, se pierde la asociación, siendo únicamente la presencia de una neutropenia profunda y prolongada el único factor de riesgo (HR 1.89, IC95% 1.17-3.04, p = 0.008) [Tabla 34].

Figura 51. Diagrama de barras de error para representar la diferencia observada en el análisis univariable en el desarrollo de infecciones por BGN no fermentadores según el uso de filtros de agua (PAL-aquasafe®) en las unidades de aislamiento (p=0.042)

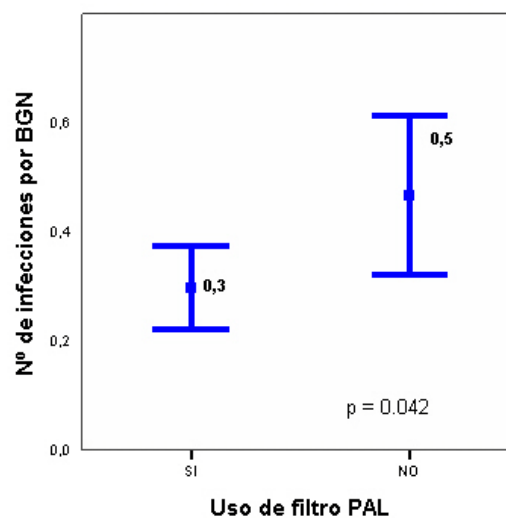


Tabla 34. Análisis multivariable de Cox para valorar la probabilidad de infecciones por BGN no fermentadores

Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
No uso de filtros de agua	1.4	0.8-2.6	0.247
Uso de G-CSF	1.4	0.8-2.2	0.211
Presencia de mucositis grave	1.4	0.9-2.1	0.139
Duración del ingreso inicial ≥ 30 días	1.4	0.9-2.3	0.130
Aplicación del protocolo Bacteriemia Zero	0.7	0.4-1.2	0.191
Edad ≥ 50 años	1.3	0.9-2.1	0.165
Duración de neutropenia <100 Nf/mm ³ ≥ 6 días	1.9	1.2-3.0	0.008

6.3.1.2 INFECCION BACTERIANA SEGÚN LA FASE DE RIESGO DE TRASPLANTE

Análisis Univariable

En el análisis realizado univariable hemos observado que la probabilidad de desarrollar una infección bacteriana durante la fase precoz de trasplante era significativamente mayor en los primeros años del estudio (años 2000-2006) comparado con las etapas más cercanas a la actualidad (años 2007-2013), $p= 0.019$. Sin embargo esta diferencia desaparece cuando se analiza el desarrollo de infecciones bacterianas en las siguientes fases de riesgo, en las que el factor más importante es sin ninguna duda el desarrollo de una forma grave de EICH aguda para fase temprana ($p < 0.0001$) y el desarrollo de EICH crónico extenso ($p < 0.0001$) para la fase tardía de trasplante (Tabla 35 y Figura 52).

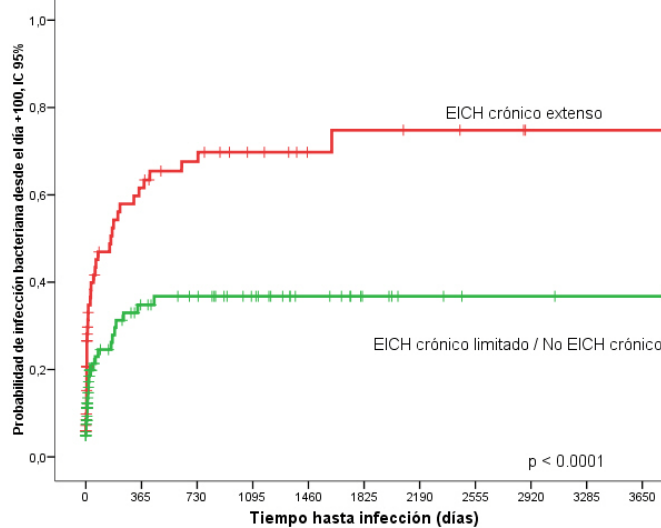
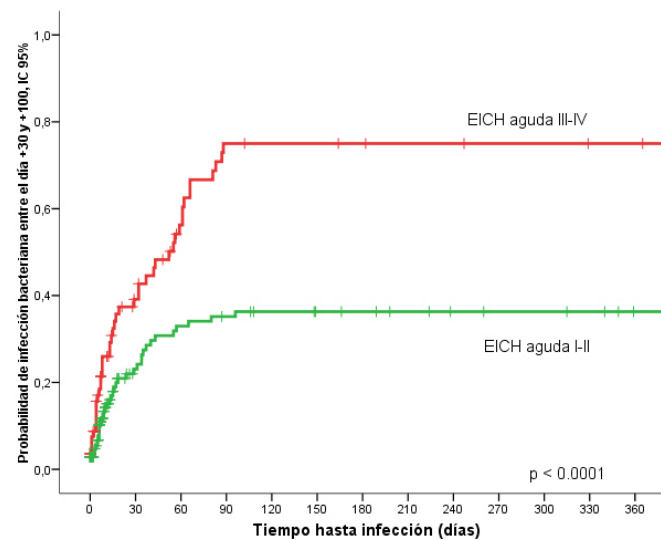
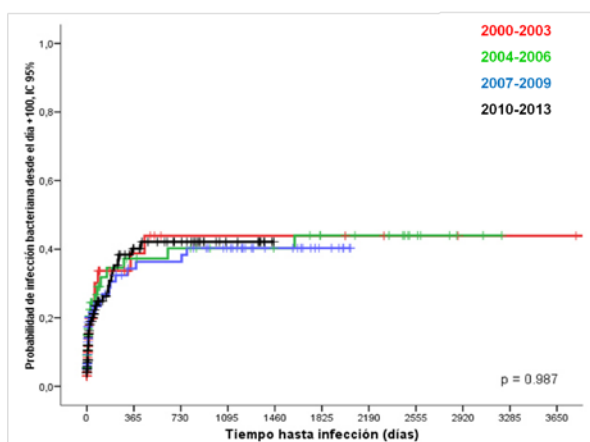
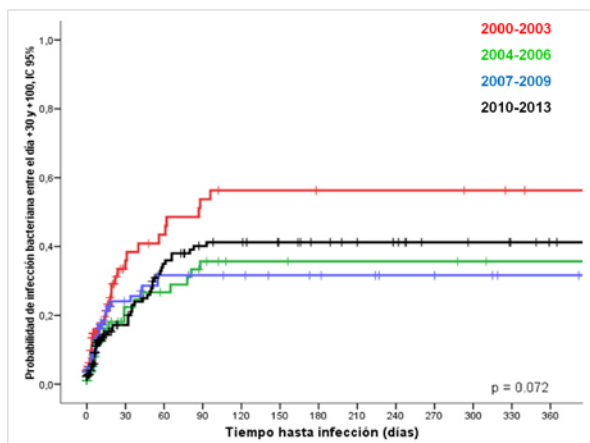
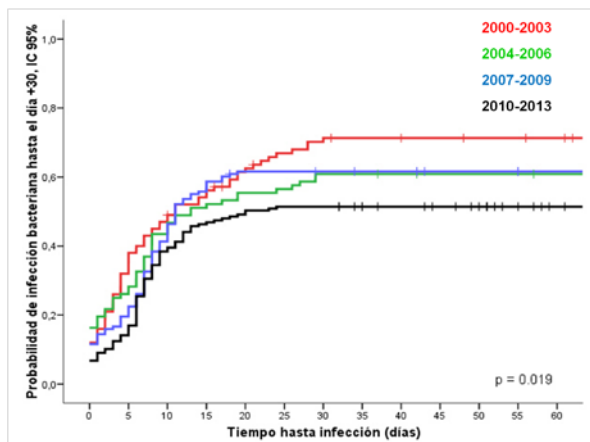
Tabla 35. Análisis univariable de factores relacionados con el desarrollo de infecciones bacterianas según la fase de riesgo.

Variable del univariable	Fase previa (n =530)	Fase Temprana (n= 270)	Fase tardía (n= 270)
Etapa	0.019	0.072	0.987
Edad ≥ 50 años	0.250	0.557	0.047
Tipo de enfermedad*	0.852	0.066	0.136
IMC ≥ 25 Kg/m ²	0.085	0.482	0.921
Glucosa ≥ 95 mg/dl	0.838	0.301	0.517
Creatinina ≥ 1 mg/dl	0.062	0.105	0.238
Albumina ≥ 4,1 g/dl	0.061	0.341	0.390
Presencia de hipogammaglobulinemia	0.585	0.033	0.021
Familiar HLA idéntico vs otro	0.700	0.004	0.635
Fuente de CPH (MO vs otro)	0.727	0.154	0.348
Remisión al trasplante vs otros	0.170	0.020	0.095
Ingreso < 30 días	< 0.001	< 0.001	0.138
Acondicionamiento intensidad reducida vs ablativo	0.966	0.404	0.133
Uso de Fludarabina (si/no)	0.022	0.547	0.406
Uso de Ciclosporina (si/no)	0.033	0.341	0.012
Uso de Micofenolato (si/no)	0.421	0.168	0.013
CN < 4 x 10 ⁸ /Kg	0.742	0.131	0.527
CD34 < 3,5 x 10 ⁶ /Kg	0.560	0.090	0.967
CMN < 1 x 10 ⁸ /Kg	0.723	0.188	0.468
Uso de NPT (si/no)	< 0.001	< 0.001	0.335
Uso de G-CSF (si/no)	0.034	0.011	0.394
Tipo de vía**	0.624	0.323	0.142
Ambiente protegido ***	0.005	0.064	0.721
Uso de filtros de agua (si/no)	0.009	0.009	0.732
Uso de tratamiento con Valganciclovir (si/no)	0.013	0.010	0.942
Determinación de Galactomanano (si/no)	0.210	0.035	0.533
Mucositis grave (si/no)	0.002	0.060	0.881
Neutropenia < 100 Nf/mm ³ > 6 días	< 0.001	< 0.001	0.366
Uso de protocolo Bacteriemia zero (si/no)	< 0.001	0.170	0.838
EICH aguda III-IV (si/no)	NA	< 0.001	0.079
EICH crónica extensa (si/no)	NA	NA	< 0.001

*LMA, LLA, SMD vs otros. ** Hickman vs CVC. *** HEPA, Laminar vs convencional.

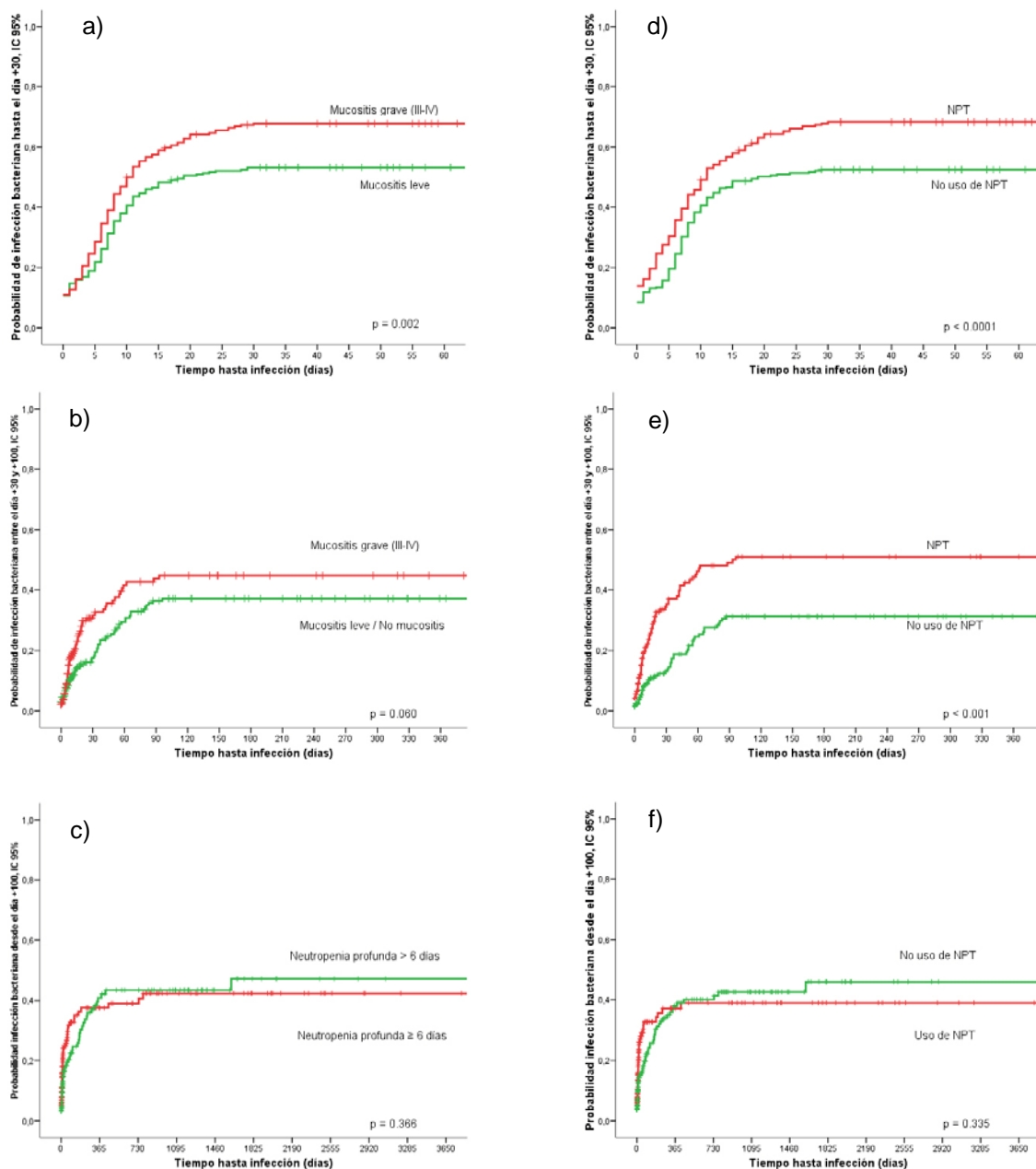
Figura 52.
Análisis de Kaplan-Meier.
 a) De arriba a abajo
 probabilidad de infección
 bacteriana en la fase
 precoz, temprana y tardía
 de trasplante según la etapa
 en la que se realizó el alo-
 TPH.

b) Probabilidad de infección
 bacteriana según el
 desarrollo de EICH agudo
 grave (fase temprana) o
 EICH agudo extenso (fase
 tardía).



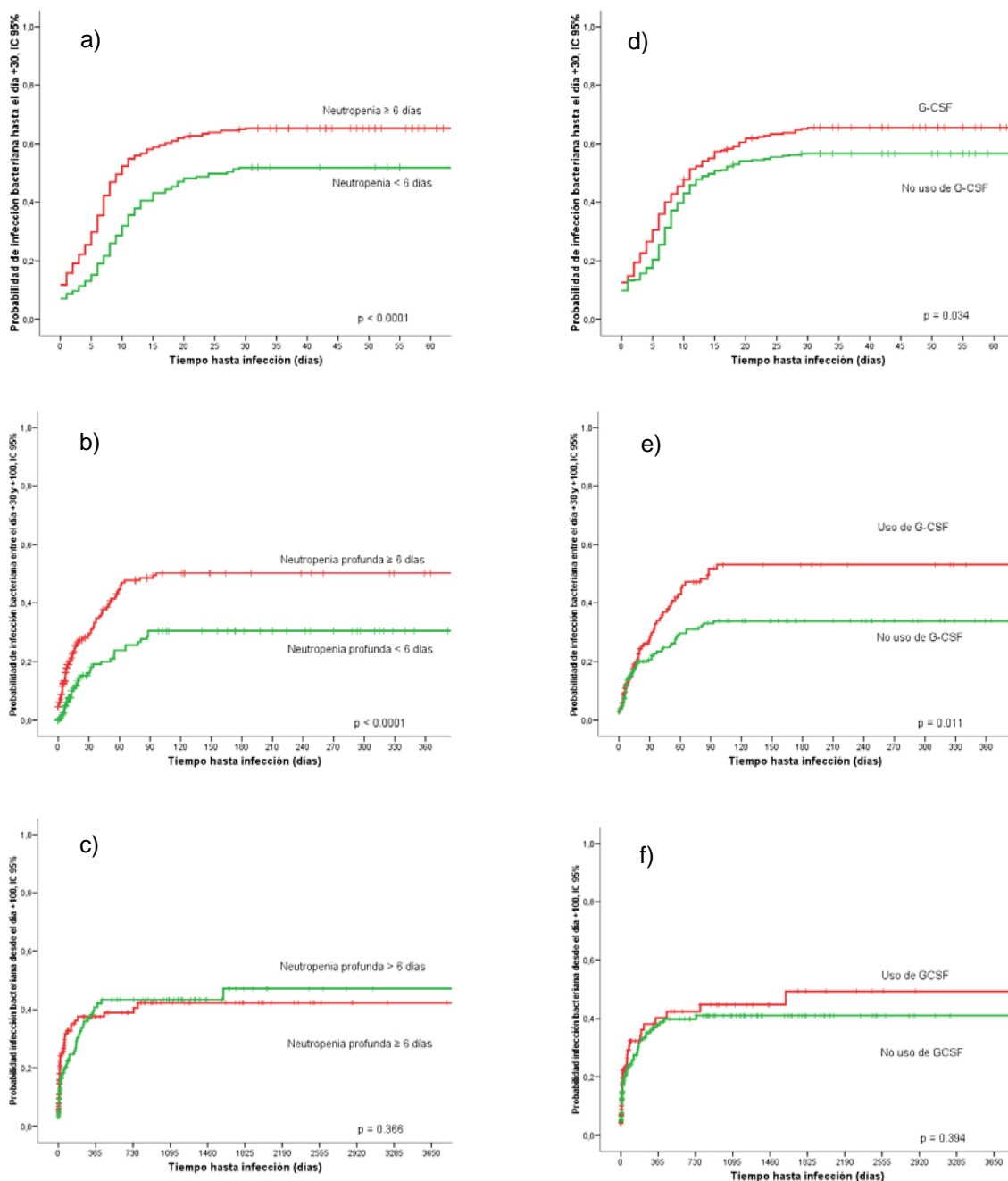
La toxicidad del procedimiento, reflejada en el desarrollo de toxicidad digestiva en forma de mucositis grave y secundariamente a las mismas la utilización de nutrición parenteral se relaciona de manera significativa con un incremento del número de infecciones bacterianas durante la fase precoz de trasplante ($p = 0.002$ y $p < 0.0001$ respectivamente) y en el caso de la NPT también durante la fase temprana de trasplante ($p < 0.0001$) [Tabla 35 y Figura 53 a-f]

Figura 53a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según el desarrollo de mucositis (a, b, c) y el uso de la NPT (d, e, f).



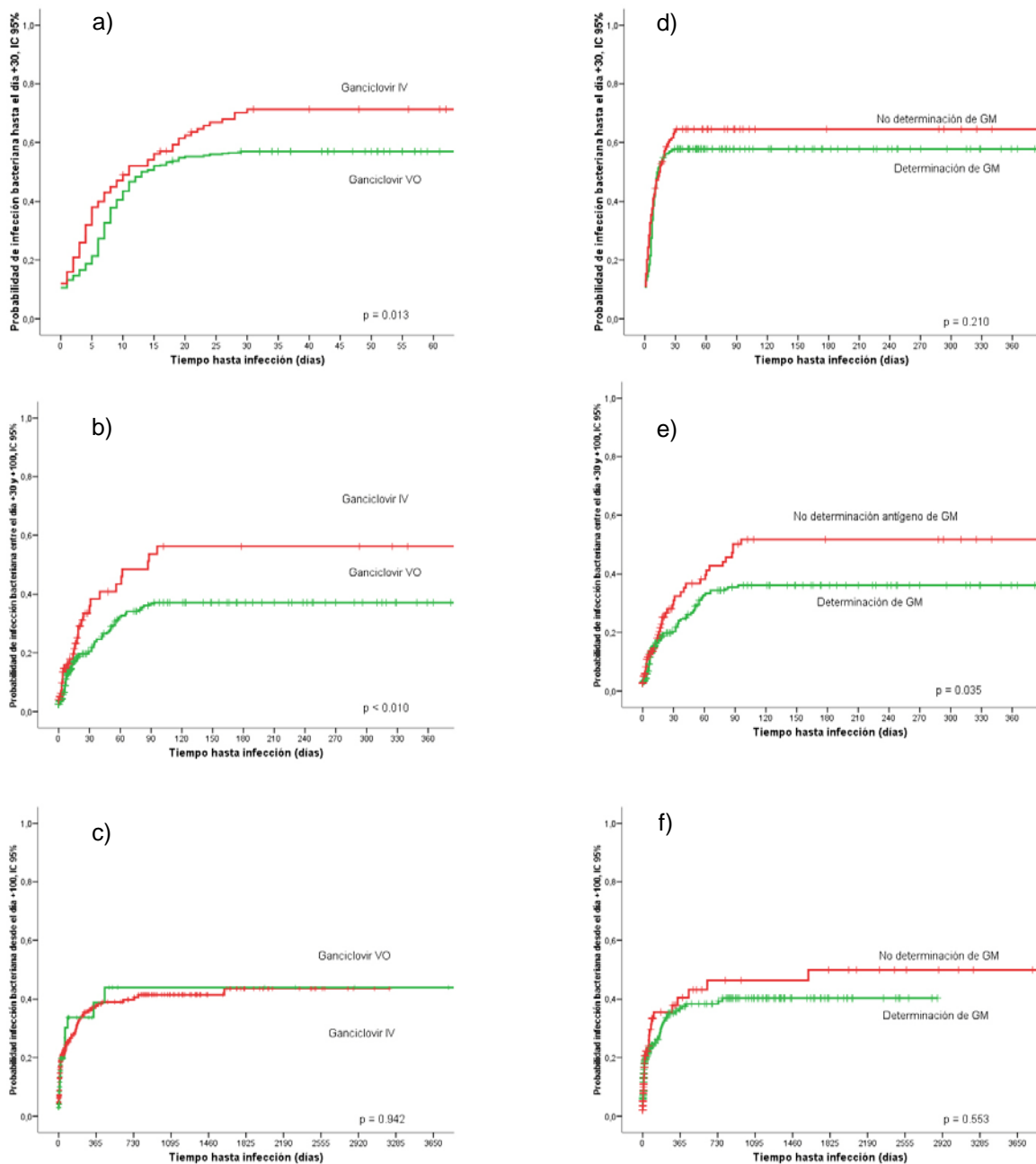
Continuando con la toxicidad del acondicionamiento, el desarrollo de una neutropenia profunda superior a los 6 días y el uso de G-CSF se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar una infección bacteriana durante la fase precoz de trasplante ($p < 0.0001$ y $p = 0.034$, respectivamente) y la fase temprana ($p < 0.0001$ y $p = 0.011$, respectivamente) [Tabla 35 y Figura 54a-f].

Figura 54a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la duración de la neutropenia (a, b, c) y el uso de G-CSF (d, e, f).



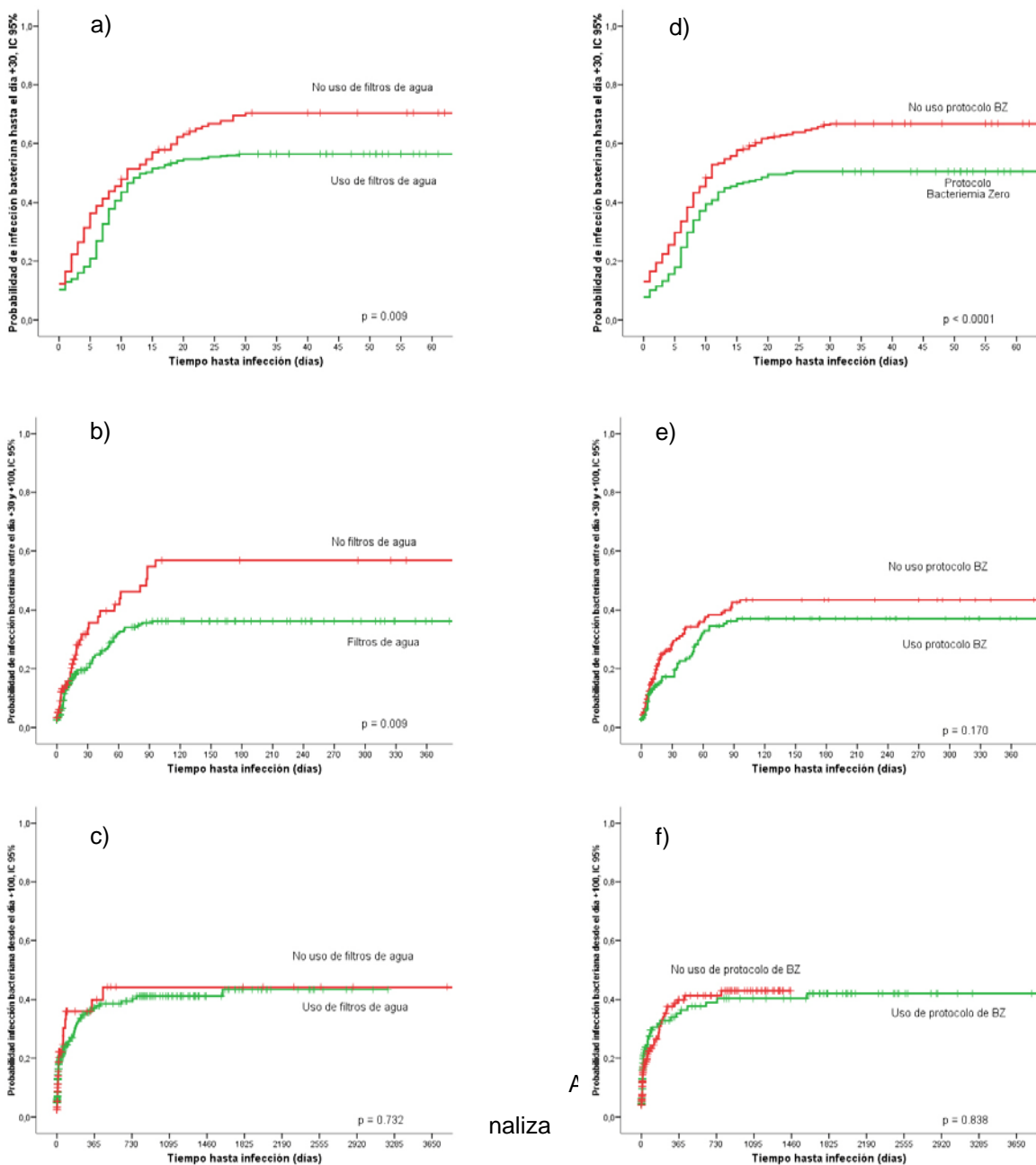
El uso intravenoso de ganciclovir, se asocia con una mayor probabilidad de desarrollo de infecciones bacterianas durante la fase precoz y temprana de trasplante tratamiento ($p = 0.013$ y $p = 0.010$, respectivamente). Asimismo, parece que la monitorización del galactomanano se relaciona con una menor probabilidad para el desarrollo de infecciones bacterianas durante la fase temprana de trasplante (Tabla 35 y Figura 55a-f).

Figura 55a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la utilización de valganciclovir (a, b, c) y la monitorización del galactomanano (d, e, f).



El uso de filtros de agua parece disminuir la probabilidad de infecciones bacterianas durante la fase precoz y temprana del trasplante ($p=0.009$ y $p= 0.009$, respectivamente). Asimismo el uso del protocolo de bacteriemia zero parece disminuir la probabilidad de infecciones bacterianas en el periodo de neutropenia del trasplante ($p < 0.0001$) [Figura 56a-f].

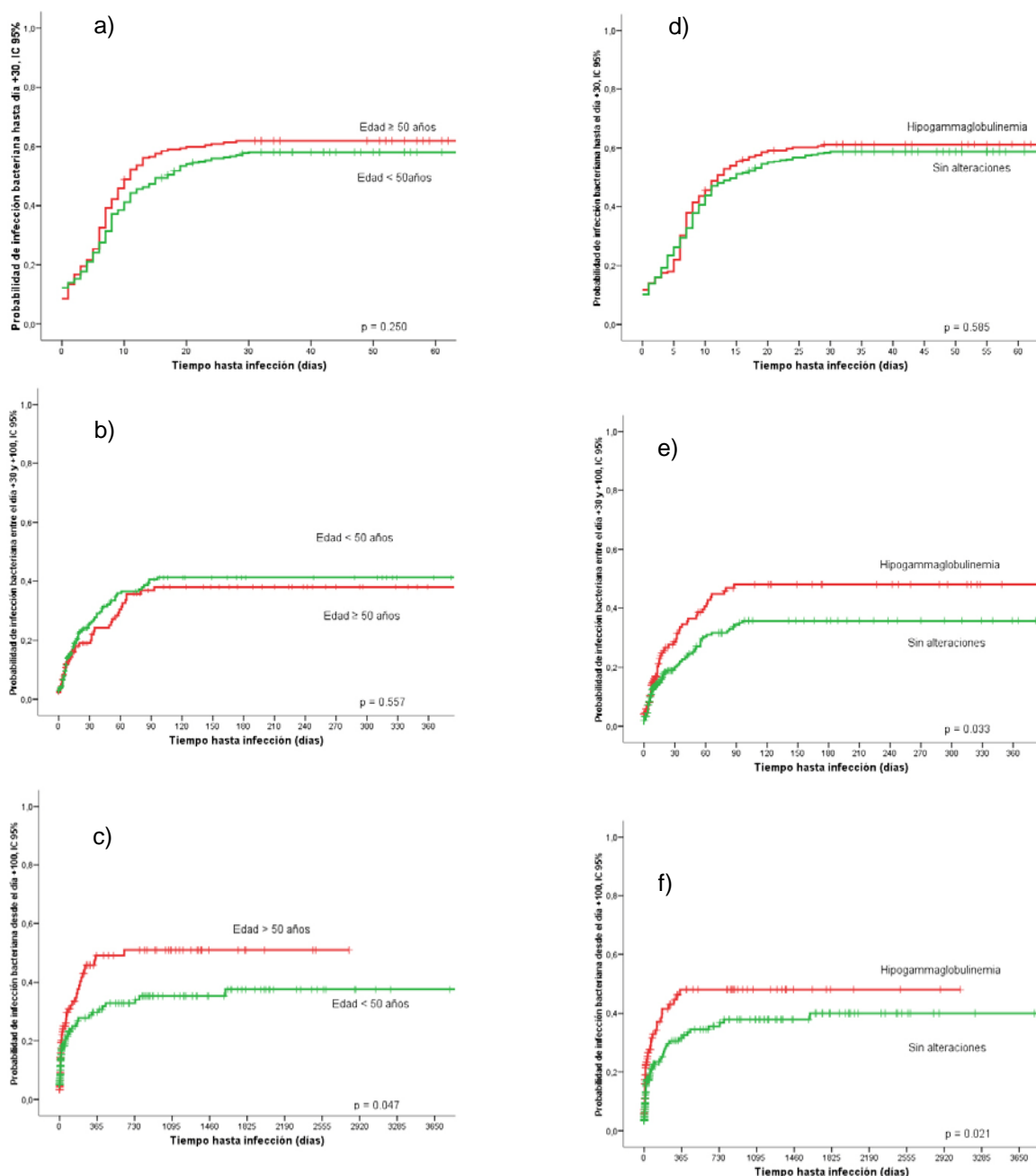
Figura 56a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la utilización de filtros de agua (a, b, c) y el uso del protocolo de bacteriemia zero (d, e, f).



naliza

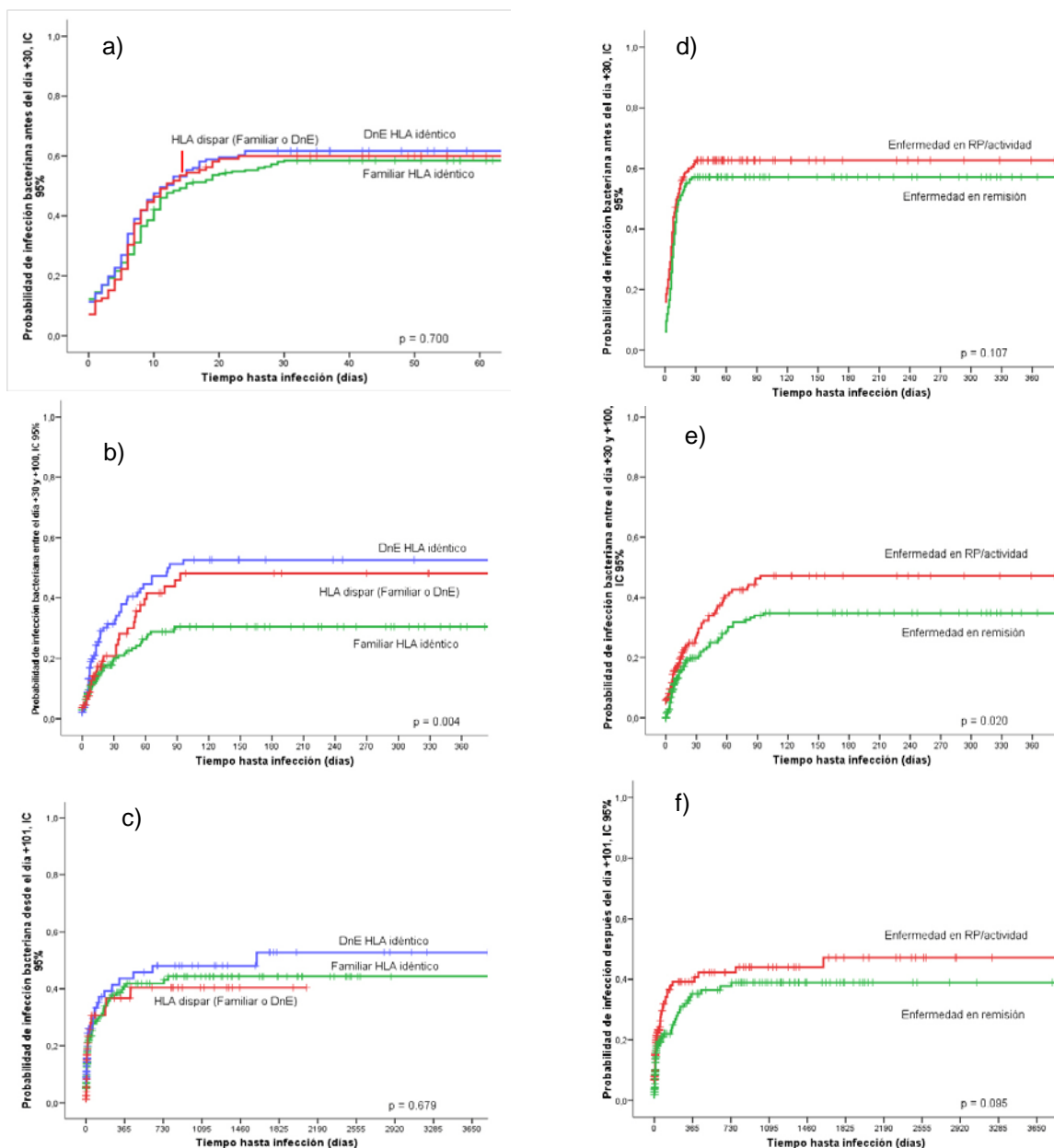
ndo los factores de riesgo propios del paciente, observamos como la edad superior a los 50 años se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar una infección bacteriana durante la fase tardía de trasplante ($p= 0.047$) quizás en relación con un mayor riesgo en este grupo de pacientes para el desarrollo de EICH crónico. Asimismo, los pacientes con una hipogammaglobulinemia pre-trasplante parecen tener una mayor probabilidad de presentar una infección bacteriana en las fases en las que se inicia la recuperación de la inmunidad específica ($p <0.04$) [Tabla 35 y Figura 57a-f].

Figura 57a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la edad en la realización del TPH (a, b, c) y la presencia pre trasplante de hipogammaglobulinemia (d, e, f).



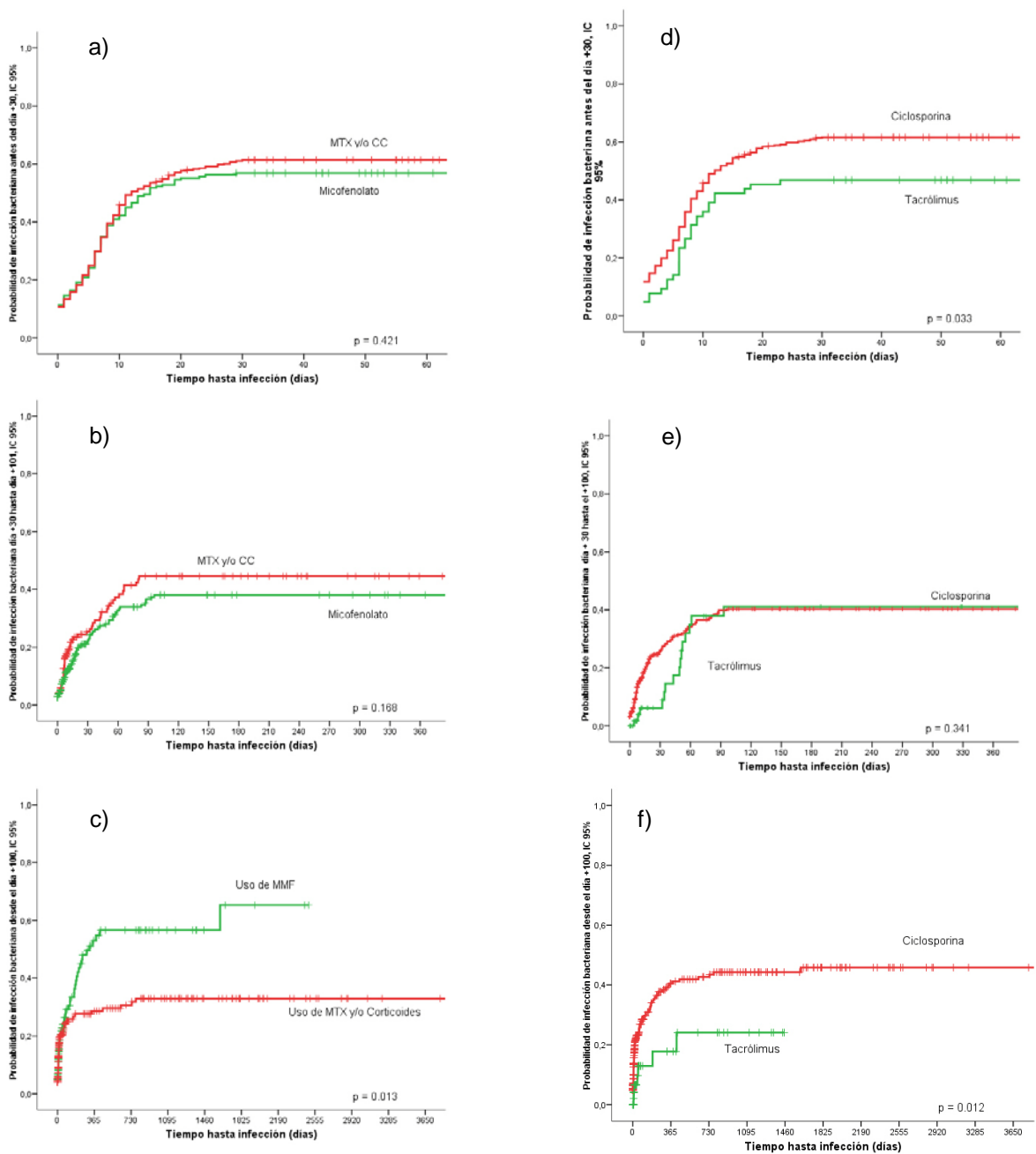
El estatus de la enfermedad al trasplante, parece influir significativamente en las fases siguientes a la recuperación granulocitaria, de modo que los pacientes con una enfermedad activa al trasplante (remisión parcial, enfermedad estable o refractariedad) tienen una mayor probabilidad de desarrollar una infección bacteriana en la fase temprana de trasplante ($p = 0.020$), quizás porque en este subgrupo de pacientes se busca la aparición de enfermedad injerto contra huésped. Asimismo, el uso de un donante con diferencias antigénicas, no necesariamente relacionadas con HLA, se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar una infección bacteriana durante la fase temprana de trasplante ($p = 0.004$), este hecho quizás también esté relacionado con una mayor predisposición a presentar EICH (Figura 58a-f).

Figura 58a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según el tipo de donante (a, b, c) y del estatus de la enfermedad al trasplante (d, e, f).



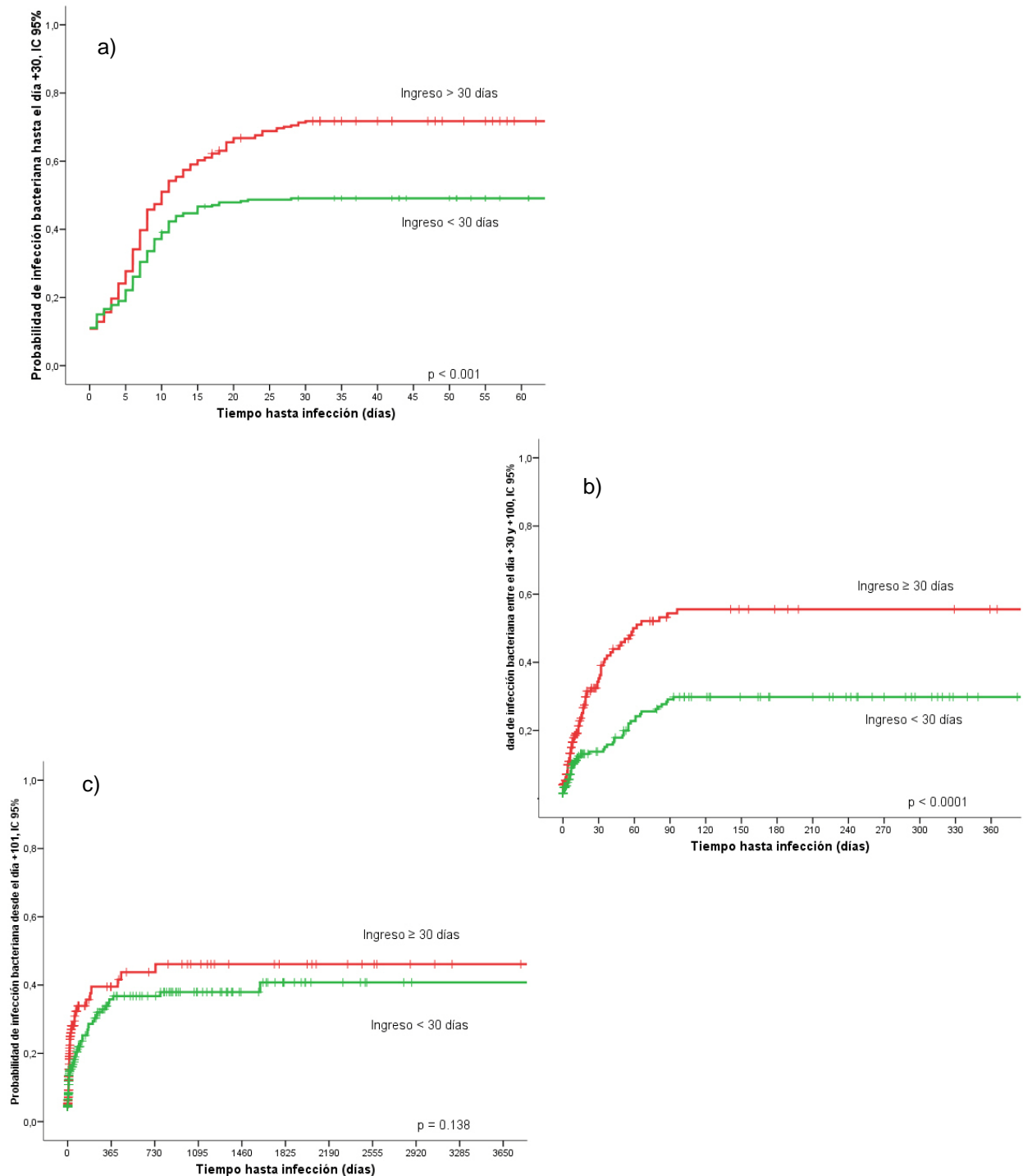
Respecto al tipo de inmunosupresores, llama la atención la alta probabilidad que tienen los pacientes que reciben micofenolato como profilaxis para la EICH en el desarrollo de una infección bacteriana durante la fase tardía de trasplante ($p = 0.013$). Asimismo, es de destacar las diferencias encontradas entre el uso de ciclosporina y de tacrólimus para el desarrollo de infecciones bacterianas en la fase precoz ($p = 0.033$) y tardía ($p = 0.012$) [Figura 59a-f].

Figura 59a-f. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según el tipo de inmunosupresión utilizada en el trasplante, Micofenolato (a, b, c) e inhibidor de calcineurina (d, e, f).



Por último, la aparición de complicaciones que prolongan el ingreso inicial del trasplante se asocian significativamente ($p < 0.0001$) con una mayor probabilidad de desarrollar una infección bacteriana durante la fase precoz y fase temprana del trasplante (Tabla 35 y Figura 60a-c).

Figura 60a-c. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según el tiempo de duración del primer ingreso.



Análisis multivariable

Evaluando cada fase en el análisis multivariable, los factores de riesgo para el desarrollo de una infección bacteriana en los 30 primeros días que mostraron significación estadística fueron la duración del ingreso (HR 1.59, IC95% 1.21-2.11, $p = 0.001$) y la utilización del protocolo de bacteriemia zero (HR 0.53, IC95% 0.38-0.74, $p < 0.001$) [Tabla 36]. Asimismo, el desarrollo de formas graves de la EICH, aguda grado III-IV y crónica extensa se mostraron factores de riesgo para la aparición de cualquier infección bacteriana entre el día +30 y +100 (HR 4.71, IC95% 2.97-7.47, $p < 0.0001$) y a partir del tercer mes de trasplante (HR 1.91, IC95% 1.17-3.10, $p = 0.009$) [Tabla 37 y Tabla 38], respectivamente. También se mostraron como factores de riesgo para el desarrollo de una complicación bacteriana a partir del día +100 de trasplante, la edad del paciente superior a los 50 años (HR 1.93, IC95% 1.18-3.18, $p = 0.009$) y el uso de micofenolato como profilaxis de la EICH (HR 2.85, IC95% 1.74-4.65, $p < 0.001$) [Tabla 38].

Tabla 36. Análisis multivariable de Cox para valorar la probabilidad de infecciones bacterianas en la fase precoz del alo-TPH

Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Uso de filtros de agua	0.9	0.7-1.3	0.635
Uso de filtros de aire	0.8	0.6-1.2	0.305
Mucositis grave	1.3	1.0-1.8	0.058
Duración de ingreso ≥ 30 días	1.6	1.2-2.1	0.001
Uso del protocolo Bacteriemia Zero	0.5	0.4-0.7	< 0.001
Uso de NPT	1.1	0.8-1.4	0.702
Duración de neutropenia <100 Nf ≥ 6 días	1.3	1.0-1.7	0.054

Tabla 37. Análisis multivariable de Cox para evaluar la posibilidad de desarrollar cualquier infección bacteriana durante la fase temprana del alo-TPH

Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Uso de filtros de agua	0.9	0.6-1.6	0.819
Uso de NPT	0.6	0.4-1.1	0.085
Duración de neutropenia <100 Nf ≥ 6 días	1.4	0.9-2.4	0.160
Duración de ingreso ≥ 30 días	0.9	0.5-1.5	0.630
Donante Familiar Idéntico	1		
Donante no emparentado Idéntico	1.6	1.0-2.8	0.075
Donante HLA dispar	1.1	0.6-2.1	0.681
EICH agudo grado III-IV	4.7	3.0-7.5	< 0.0001

Tabla 38. Análisis multivariable de Cox para analizar la probabilidad de presentar cualquier infección bacteriana durante la fase tardía del alo-TPH

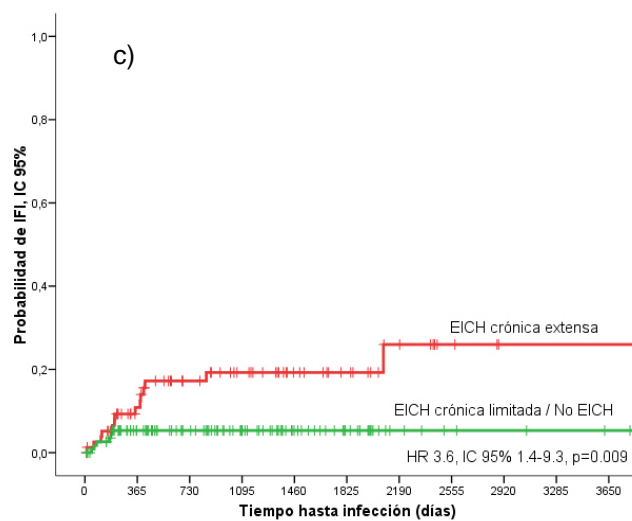
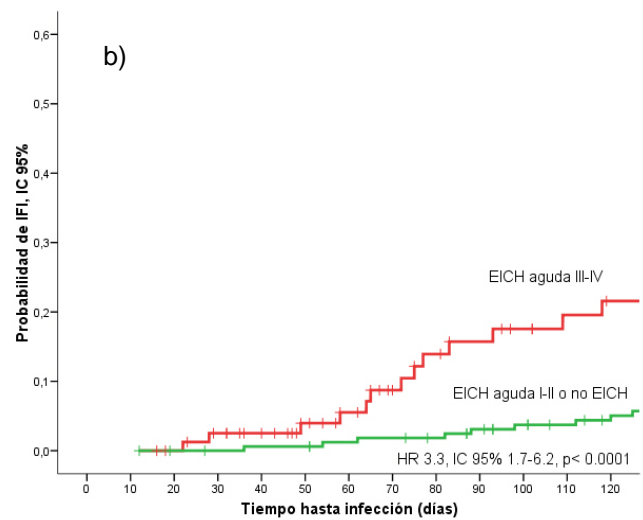
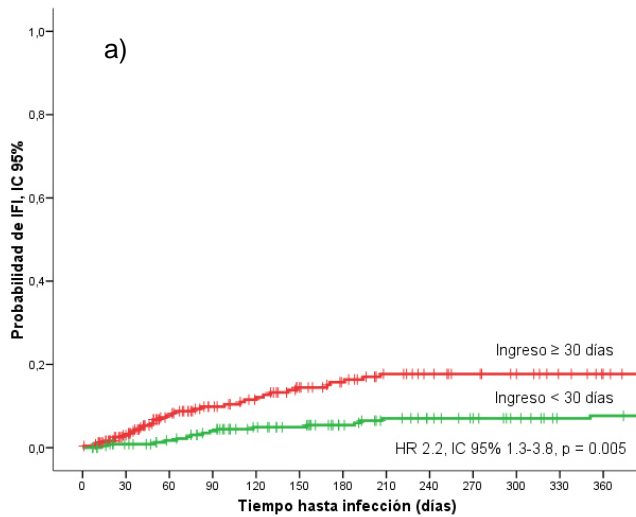
Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Edad ≥ 50 años	1.9	1.2 -3.2	0.009
Hipogammaglobulinemia pre TCPH	1.1	0.6-1.8	0.699
Uso de MMF	2.8	1.7-4.6	< 0.001
Uso de Ciclosporina	1.1	0.4-3.2	0.808
EICH crónico extenso	1.9	1.2-3.1	0.009

6.3.2 INFECCIONES FÚNGICAS FILAMENTOSAS

Análisis univariable

Los factores encontrados en el análisis univariable más relacionados en el desarrollo de una infección fúngica por hongos filamentosos se pueden dividir en dos grandes grupos (Tabla 35). El primero estaría relacionado con el desarrollo de complicaciones derivadas del trasplante (Figura 61a-c) representadas por la necesidad de un ingreso prolongado (HR 2.2, IC 95% 1.3-3.8, $p = 0.005$) y el desarrollo de EICH aguda (HR 3.3, IC 95% 1.7-6.2, $p < 0.0001$) y crónica (HR 3.6, IC 95% 1.4-9.3, $p = 0.009$) y el segundo fundamentalmente relacionado con las medidas de prevención ambiental [ausencia de unidades con filtros HEPA, (HR 2.0, IC 95% 1.7-3.6, $p = 0.013$) y habitaciones con filtros de agua, (HR 0.4, IC 95% 0.3-0.7, $p = 0.002$)] así como la ausencia de técnicas serológicas de diagnóstico precoz [(HR 2.1, IC 95% 1.3-3.6, $p = 0.005$), Figura 62].

Figura 61a-c. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección fúngica filamentosa según el tiempo de ingreso inicial (a) y el desarrollo de EICH aguda (b) y crónica (c).



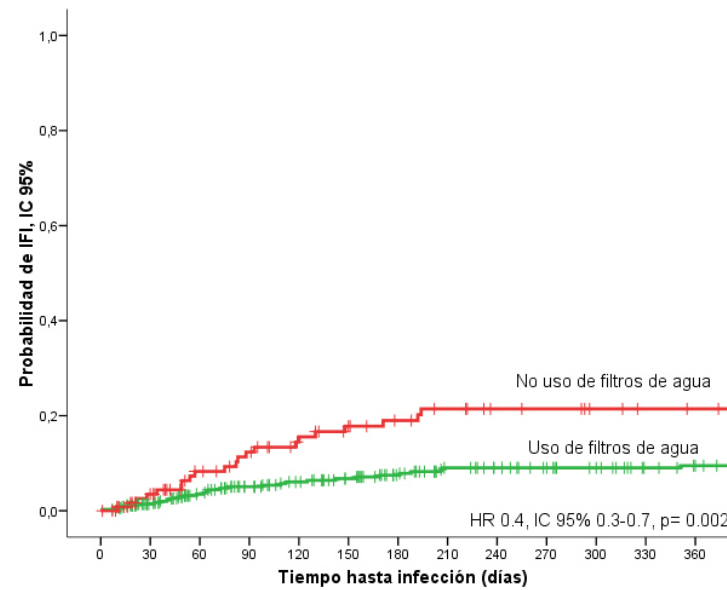
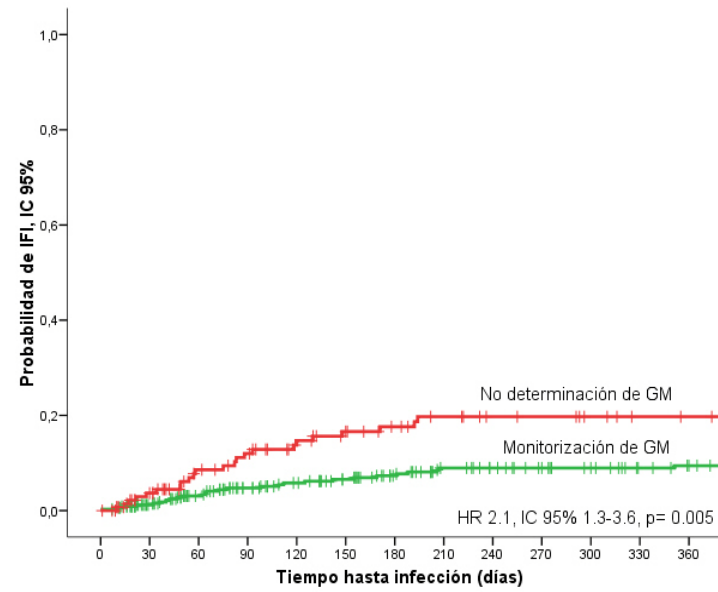
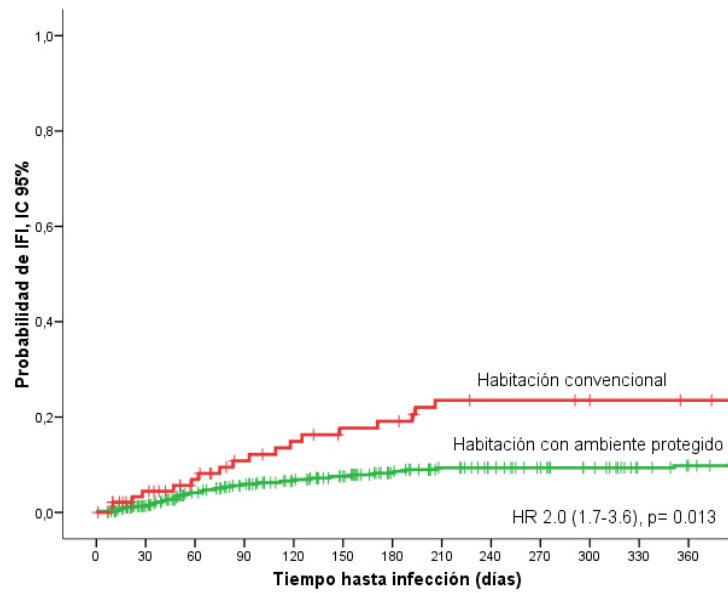


Figura 62.
Análisis de Kaplan-Meier.
 De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección fúngica filamentosa según medidas preventivas y de diagnóstico precoz.

Tabla 39. Análisis univariable de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos filamentosos.

Variable	Hongos filamentosos (n =58)
Etapa	0.087
Edad ≥ 50 años	0.958
Tipo de enfermedad*	0.267
IMC ≥ 25 Kg/m ²	0.789
Glucosa ≥ 95 mg/dl	0.232
Creatinina ≥ 1 mg/dl	0.827
Albumina ≥ 4,1 g/dl	0.892
Presencia de hipogammaglobulinemia	0.704
Familiar HLA idéntico vs otro	0.452
Fuente de CPH (MO vs otro)	0.066
Remisión al trasplante vs otros	0.122
Ingreso < 30 días	0.004
Acondicionamiento intensidad reducida vs ablativo	0.245
Uso de Fludarabina (si/no)	0.257
Uso de Ciclosporina (si/no)	0.941
Uso de Micofenolato (si/no)	0.569
CN < 4 x 10 ⁸ /Kg	0.923
CD34 < 3,5 x 10 ⁶ /Kg	0.244
CMN < 1 x 10 ⁸ /Kg	0.081
Uso de NPT (si/no)	0.105
Uso de G-CSF (si/no)	0.041
Tipo de vía**	0.083
Ambiente protegido ***	0.011
Uso de filtros de agua (si/no)	0.002
Uso de tratamiento con Valganciclovir (si/no)	0.029
Determinación de Galactomanano (si/no)	0.004
Mucositis grave (si/no)	0.231
Neutropenia < 6 días	0.587
Ferritina > 1000 ng/ml	0.870
Profilaxis con AAE	0.097
EICH aguda III-IV (si/no)	< 0.0001
EICH crónica extensa (si/no)	0.005

*LMA, LLA, SMD vs otros. ** Hickman vs CVC. *** HEPA, Laminar vs convencional. AAE: Azoles de espectro extendido.

Dado que el número de infecciones por hongos filamentosos era pequeño, para el estudio de cómo los cambios han podido influir en el desarrollo de infecciones fúngicas en la fase precoz (antes del día +30), temprana (antes del día +100) y tardía (después del día +101) sólo se utilizaron los factores con significación en el análisis univariable, es decir la duración prolongada del primer ingreso, la estancia en un ambiente no protegido, el no uso de filtros de agua o la no monitorización del galactomanano, el uso de ganciclovir intravenoso, la presencia de hiperferritinemia pre-trasplante y el desarrollo de formas graves de EICH aguda y crónica (Tabla 39).

Infecciones fúngicas durante la fase precoz de trasplante.

Ninguno de los factores incluidos en el análisis univariable, se mostraron significativos para el desarrollo de IFI, si bien, la no monitorización de galactomanano y la ausencia de un ambiente protegido destacan como elementos que incrementan el riesgo para padecer dicha complicación (Tabla 40).

Tabla 40. *Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos y riesgo asociado para infección por hongo filamentoso según la fase precoz de trasplante del alo-TPH.*

Hongos filamentosos. Fase precoz (n =9). Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Ingreso > 30 días	NA	NA	NA
No ambiente protegido	3.4	0.9-12.7	0.067
Uso de filtros de agua	0.4	0.1-1.5	0.183
Uso de ganciclovir iv	2.0	0.5-7.9	0.332
No monitorización de galactomanano	3.1	0.8-11.5	0.093
Neutropenia inferior a 6 días	0.0	0-17.5	0.260
Ferritina > 1000 ng/ml	3.6	0.4-34.7	0.266
No profilaxis con AAE	NA	NA	NA
EICHa grado III-IV	NA	NA	NA
EICHc extenso	NA	NA	NA

Infecciones fúngicas durante la fase temprana de trasplante.

En esta fase, un ingreso prolongado \geq 30 días, la no monitorización de galactomanano y fundamentalmente el desarrollo de EICH aguda en su forma grave (III-IV) están relacionados con un incremento en el riesgo de desarrollo de IFI. El uso de filtros de agua, parece ser un factor protector (Tabla 41).

Tabla 41. *Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos y riesgo asociado para infección por hongo filamentoso según la fase temprana de trasplante del alo-TPH.*

Hongos filamentosos. Fase temprana (n = 31). Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Ingreso > 30 días	2.4	1.1-5.1	0.022
No ambiente protegido	2.1	1.0-4.6	0.054
Uso de filtros de agua	0.4	0.2-0.8	0.007
Uso de ganciclovir iv	2.0	0.9-4.3	0.069
No monitorización de galactomanano	2.8	1.3-5.6	0.005
Neutropenia inferior a 6 días	0.8	0.4-1.7	0.533
Ferritina > 1000 ng/ml	2.12	0.7-6.3	0.177
No profilaxis con AAE	2.0	1.0-4.2	0.056
EICHa grado III-IV	5.1	1.9-14.0	0.001
EICHc extenso	NA	NA	NA

AAE: Azoles de espectro extendido

Infecciones fúngicas durante la fase tardía de trasplante.

A partir del tercer mes de trasplante, los factores observados durante la fase anterior de trasplante (tiempo de ingreso y desarrollo de EICH aguda grave) y la ausencia de un ambiente protegido hospitalario, si el paciente precisa un ingreso, parecen estar relacionados con un incremento del riesgo (Tabla 42).

Tabla 42. Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos y riesgo asociado para infección por hongo filamentososo según la fase tardía de trasplante del alo-TPH.

Hongos filamentosos. Fase tardía (n=18). Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Ingreso > 30 días	2.7	1.0-7.2	0.048
No ambiente protegido	3.6	1.4-9.2	0.007
Uso de filtros de agua	0.4	0.2-1.1	0.086
Uso de ganciclovir iv	2.3	0.9-6.2	0.090
No monitorización de galactomanano	1.8	0.7-4.7	0.215
Neutropenia inferior a 6 días	1.1	0.4-2.9	0.834
Ferritina > 1000 ng/ml	0.32	0.1-1.6	0.165
No profilaxis con AAE	1.8	0.7-4.7	0.222
EICHa grado III-IV	2.8	1.1-7.4	0.035
EICHc extenso	3.3	0.8-12.2	0.116

Análisis multivariable

En el análisis multivariable, se incluyeron aquellos factores relacionados con el desarrollo de infecciones fúngicas filamentosas en la fase precoz (antes del día +30), temprana (antes del día +100) y tardía (después del día +101) y que presentaron un grado de significación $p < 0.05$. De este análisis, se deriva que los factores con mayor peso para el desarrollo de una infección fúngica son un ingreso prolongado ≥ 30 días y el desarrollo de EICH aguda grave. Dado que estos factores están relacionados en el tiempo, se analizaron ambos de manera conjunta, sin que los datos representados mostraran diferencias (Tabla 43).

Tabla 43. Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos.

Infección fúngica filamentososa (n =56) Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Ingreso > 30 días	2.9	1.4-5.9	0.004
No ambiente protegido	1.6	0.8-2.9	0.168
Uso de filtros de agua	0.4	0.1-2.1	0.289
Uso de ganciclovir iv	1.5	0.6-3.8	0.678
No monitorización de galactomanano	1.2	0.3-5.3	0.805
EICHa grado III-IV	6.7	2.7-16.7	< 0.0001
EICHc extenso	1.2	0.6-2.1	0.647

6.3.3 INFECCIONES VÍRICAS

Análisis univariable

En la Tabla 43 se recogen los datos del análisis univariable para el desarrollo de las diferentes complicaciones víricas asociadas al alo-TPH. Los análisis multivariados se especifican según el virus analizado.

Tabla 43. Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por citomegalovirus, Virus Varicela Zoster, Virus de Epstein-Barr y virus JC-BK.

Variable	CMV	VVZ	VEB	JC-BK
Etapa	0.159	0.032	0.006	< 0.0001
Edad ≥ 50 años	0.070	0.872	0.306	0.607
Tipo de enfermedad (LMA/LLA/SMD)*	0.163	0.109	0.987	0.290
Uso de ATG (si/no)	0.174	0.509	< 0.0001	0.004
Uso de ATG-Fresenius (si/no)	0.076	0.230	0.278	< 0.001
Uso de Timoglobulina (si/no)	0.192	0.394	< 0.0001	0.016
Uso de ATGAM (si/no)	0.291	0.207	0.526	0.108
Presencia de hipogammaglobulinemia	0.048	0.355	0.831	0.562
Familiar HLA idéntico vs otro	0.009	0.578	0.002	0.019
Fuente de CPH (MO vs otro)	0.576	0.984	0.157	0.084
Remisión al trasplante vs otros	0.313	0.878	0.917	0.888
Ingreso inicial ≥ 30 días	0.016	0.799	0.614	0.080
Acondicionamiento intensidad reducida vs ablativo	0.734	0.126	0.930	0.099
Uso de Fludarabina (si/no)	0.067	0.527	0.891	0.676
Uso de Tacrólimus (si/no)	0.471	0.054	< 0.0001	0.100
Uso de Micofenolato (si/no)	0.053	0.673	0.092	0.029
Infección por hongos filamentosos (si/no)	0.001	0.771	0.753	0.030
Serología CMV D/R vs otras	< 0.0001	NA	NA	NA
Serología VEB D/R vs otras	NA	NA	0.336	NA
Uso de NPT (si/no)	0.109	0.926	0.735	0.371
Uso de G-CSF (si/no)	0.919	0.221	0.081	0.656
Ambiente protegido**	0.611	0.520	0.699	0.047
Uso de filtros de agua (si/no)	0.101	0.184	0.046	NA
Uso de Valganciclovir (si/no)	0.083	0.326	0.077	NA
Determinación de Galactomanano (si/no)	0.334	0.142	0.023	NA
Mucositis grave (si/no)	0.070	0.262	0.145	0.004
Neutropenia < 100 Nf/mm ³ > 6 días	0.740	0.262	0.033	0.790
Ferritina > 1000 ng/ml	0.299	0.396	0.753	0.584
Profilaxis con AAE	0.049	0.140	0.058	NA
EICHa grado III-IV	0.196	0.229	0.067	0.214
EICHe extenso	0.929	0.112	0.736	0.012

*LMA, LLA, SMD vs otros. ** HEPA, Laminar vs convencional. AAE: Azoles de espectro extendido.

6.3.3.1 INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Los factores más relacionados con el desarrollo de una infección/enfermedad por CMV dependen fundamentalmente del tipo de donante (mayor en aquellos casos con mayor incompatibilidad antigénica, $p= 0.009$), la presencia de una infección por hongos filamentosos ($p=0.001$) y fundamentalmente la serología entre el paciente y el donante, siendo la probabilidad de presentar reactivación por CMV > al 75% en aquellos casos en los que el paciente es CMV seropositivo y el donante es CMV seronegativo ($p <0.0001$) (Figuras 63-65).

Figura 63. Probabilidad de infección/enfermedad CMV según el tipo de donante.

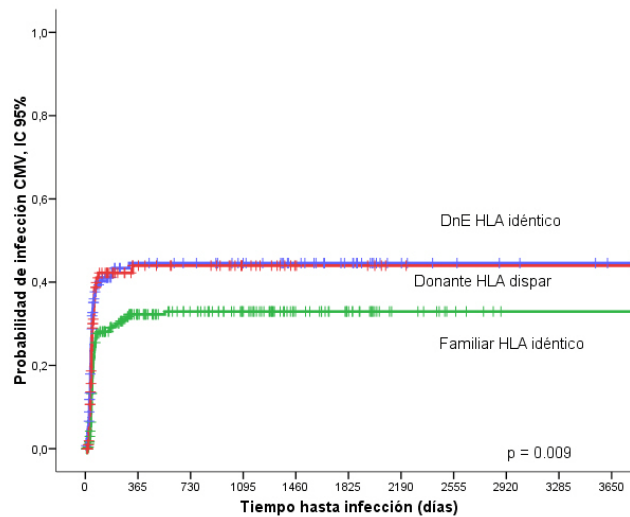


Figura 64. Probabilidad de infección/enfermedad CMV según el desarrollo de IFI.

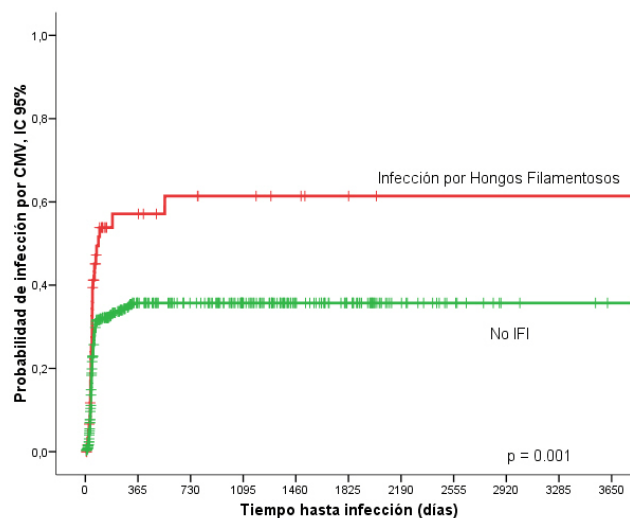
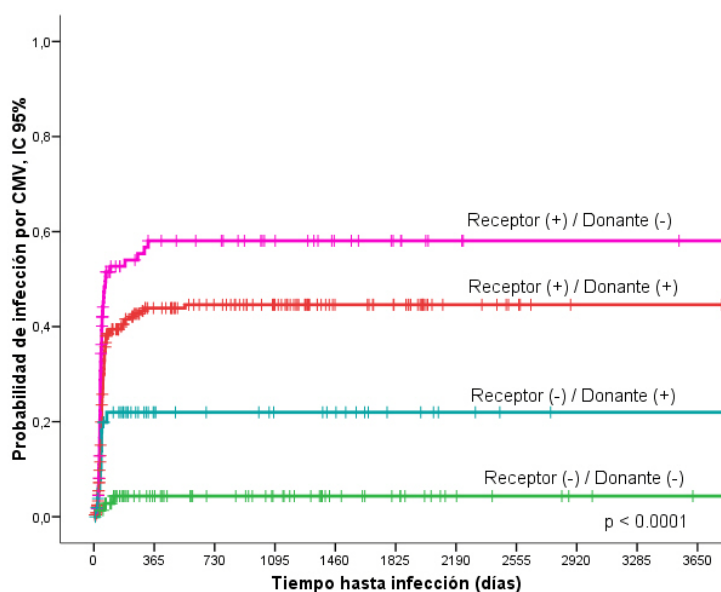


Figura 65. Probabilidad de infección/enfermedad CMV según las serologías del paciente y el donante.



Dado el número pequeño de pacientes con reactivación por el virus CMV y/o enfermedad citomegálica, se tomaron únicamente aquellas variantes más significativas para el desarrollo de CMV observándose que la disparidad serológica es el factor más importante en el desarrollo de infecciones por CMV de repetición ($p < 0.0001$, Figura 66) y que las infecciones fúngicas por hongos filamentosos y de nuevo, la disparidad serológica están muy relacionadas con la enfermedad citomegálica ($p = 0.004$ y $p = 0.023$ respectivamente, Figura 67 y 68) [Tabla 44].

Tabla 44. Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por citomegalovirus de repetición y enfermedad citomegálica.

Variable	CMV de repetición	Enfermedad por CMV
Tipo de donante	0.047	0.096
Ingreso < 30 días	0.321	0.082
Filamentosos	0.095	0.004
Serología CMV D/R	< 0.0001	0.023

Figura 66. Probabilidad de recidiva CMV según las serologías del paciente y el donante.

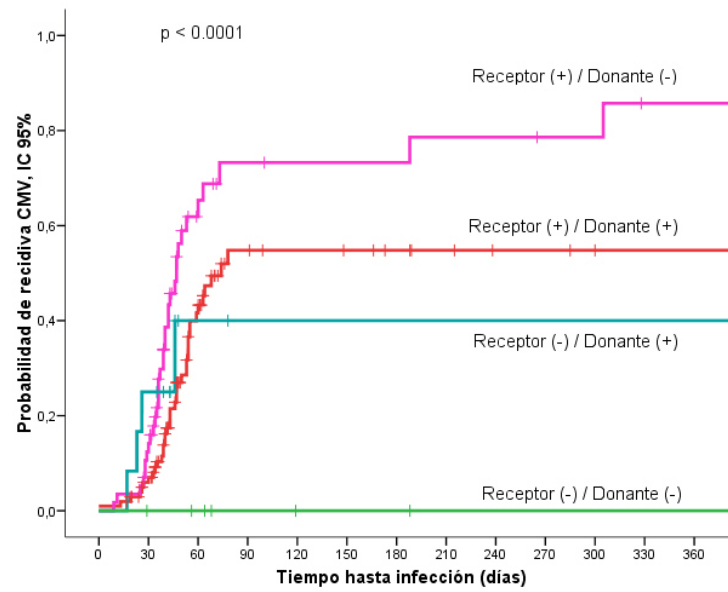


Figura 67. Probabilidad de enfermedad CMV según el desarrollo de Infección Fúngica invasora.

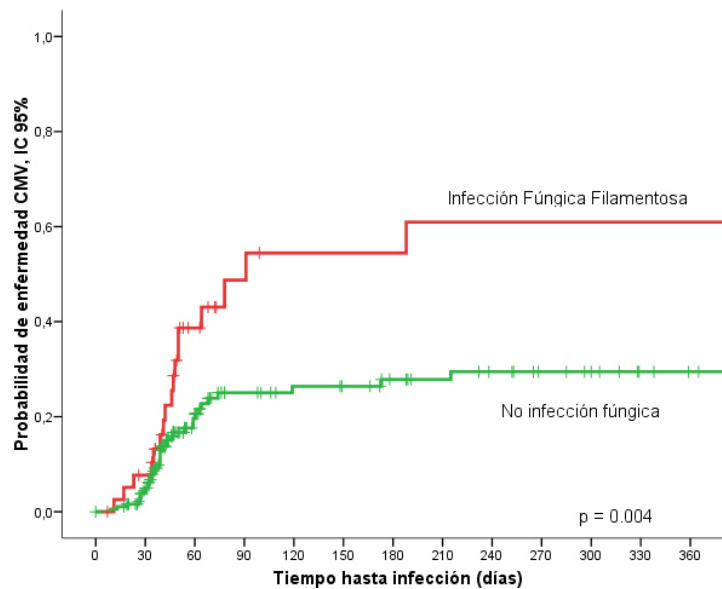
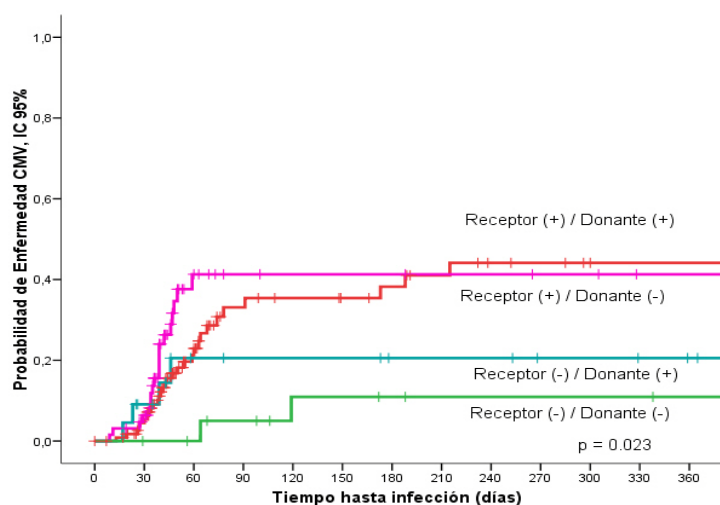


Figura 68. Probabilidad de enfermedad CMV según las serologías del paciente y el donante.



Análisis multivariable

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de una reactivación, enfermedad citomegálica o infección por CMV de repetición, es la presencia en el receptor de una serología positiva para dicho virus. Este riesgo es aún mayor cuando el donante es serológicamente negativo para el mismo ($p < 0.0001$). Aunque tanto el donante no emparentado HLA idéntico como la disparidad en HLA son factores de riesgo para el desarrollo de una reactivación por CMV (HR 1.7 y HR 1.6, respectivamente [Tabla 44], el donante no emparentado con mayor identidad antigénica parece estar más relacionado con el desarrollo de enfermedad citomegálica e infección de repetición ($p = 0.041$ y $p = 0.009$, respectivamente) [Tabla 44 y Tabla 45]. Asimismo, el desarrollo de una infección por hongos filamentosos, se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de una reactivación por CMV (HR 1.9, $p = 0.002$) [Tabla 44], enfermedad por CMV (HR 2.3, $p = 0.021$) [Tabla 44] y fundamentalmente infección de repetición (HR 3.0, $p < 0.0001$) [Tabla 45].

Tabla 44. Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de reactivación/Primoinfección citomegálica y enfermedad por virus CMV.

Reactivación/Primoinfección CMV (n =170) Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Ingreso > 30 días	1.5	1.1-2.0	0.018
Serología CMV Donante -/Receptor -	1		
Serología CMV Donante +/Receptor -	5.9	1.65-21.2	< 0.0001
Serología CMV Donante +/Receptor +	15.6	4.9-49.5	< 0.0001
Serología CMV Donante -/Receptor +	20.9	6.5-66.9	< 0.0001
Donante Familiar HLA idéntico	1		
Donante no Emparentado HLA idéntico	1.7	1.2-2.4	0.004
Donante HLA dispar	1.6	1.1-2.4	0.022
Infección por hongos filamentosos	1.9	1.3-1.9	0.002

Enfermedad CMV (n =55) Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Ingreso > 30 días	1.6	0.9-2.7	0.110
Serología CMV Donante -/Receptor -	1		
Serología CMV Donante +/Receptor -	3.2	0.6-17.7	0.181
Serología CMV Donante +/Receptor +	5.6	1.3-23.7	0.020
Serología CMV Donante -/Receptor +	7.6	1.7-32.8	0.007
Donante Familiar HLA idéntico	1		
Donante no Emparentado HLA idéntico	1.9	1.0-3.6	0.041
Donante HLA dispar	1.4	0.7-2.8	0.335
Infección por hongos filamentosos	2.3	1.1-3.7	0.021

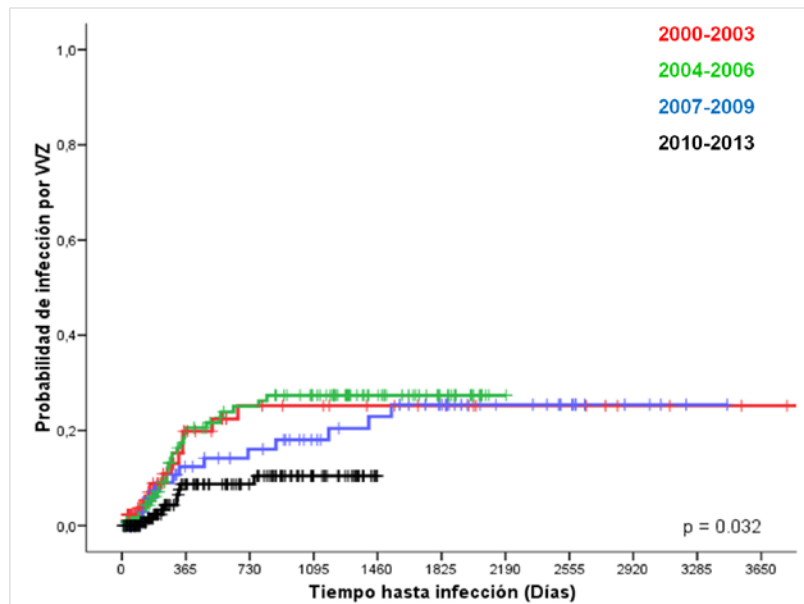
Tabla 45. Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de infección de repetición por virus CMV.

CMV de repetición (n =76) Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Ingreso > 30 días	1.4	0.8-2.2	0.210
Serología CMV Receptor -	1		
Serología CMV Donante +/Receptor +	7.2	2.5-20.3	< 0.001
Serología CMV Donante -/Receptor +	13.6	4.8-38.5	< 0.0001
Donante Familiar HLA idéntico	1		
Donante no Emparentado HLA idéntico	2.0	1.2-3.5	0.009
Donante HLA dispar	1.5	0.8-2.7	0.240
Infección por hongos filamentosos	3.0	1.8-5.0	< 0.0001

6.3.3.2 INFECCIONES POR EL VIRUS VARICELA ZÓSTER

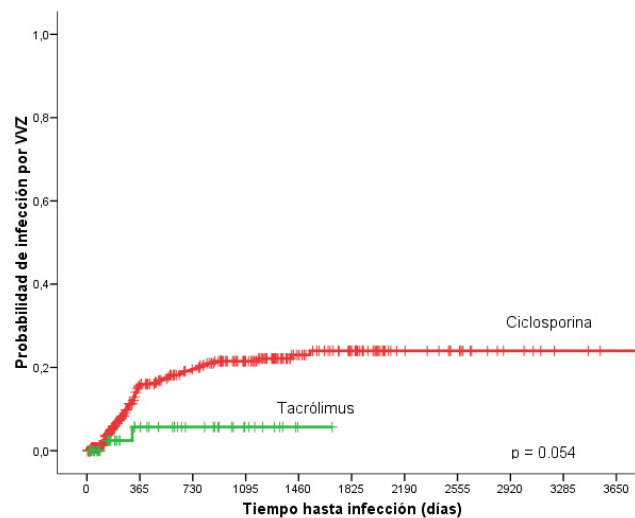
En el análisis univariable, el único factor relacionado con una mayor probabilidad para el desarrollo de una infección por el virus varicela zoster es la etapa de trasplante (p=0.032), de modo que (Figura 69).

Figura 69. Probabilidad de infección por VVZ según la etapa del alo-TPH.



El uso de tacrólimus como profilaxis de EICH, mostró una cierta tendencia ($p = 0.054$, Figura 70) como protector para el desarrollo de infección por CMV. El resto de parámetros analizados en el estudio univariable, no mostraron significación estadística. Asimismo, no se realizó estudio univariable de las formas de presentación de la infección por el escaso número de eventos en la forma diseminada, ni multivariable al mostrarse únicamente la etapa como factor relacionado.

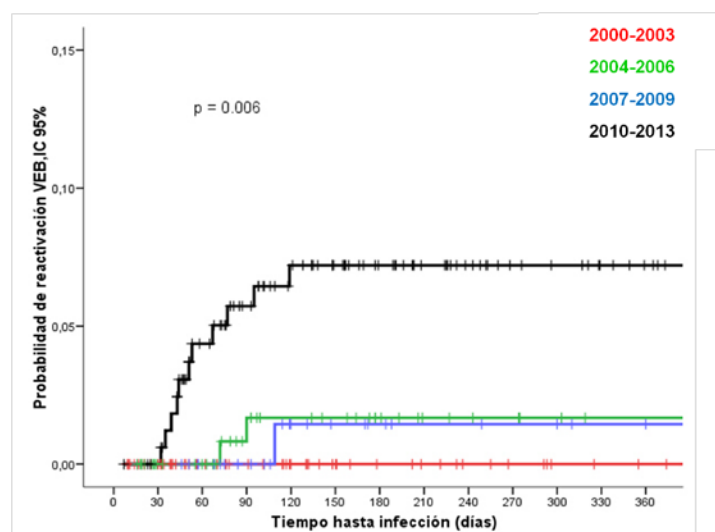
Figura 70. Probabilidad de infección por VVZ según el tipo de inhibidor de calcineurina utilizado.



6.3.3.3 INFECCIONES POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR

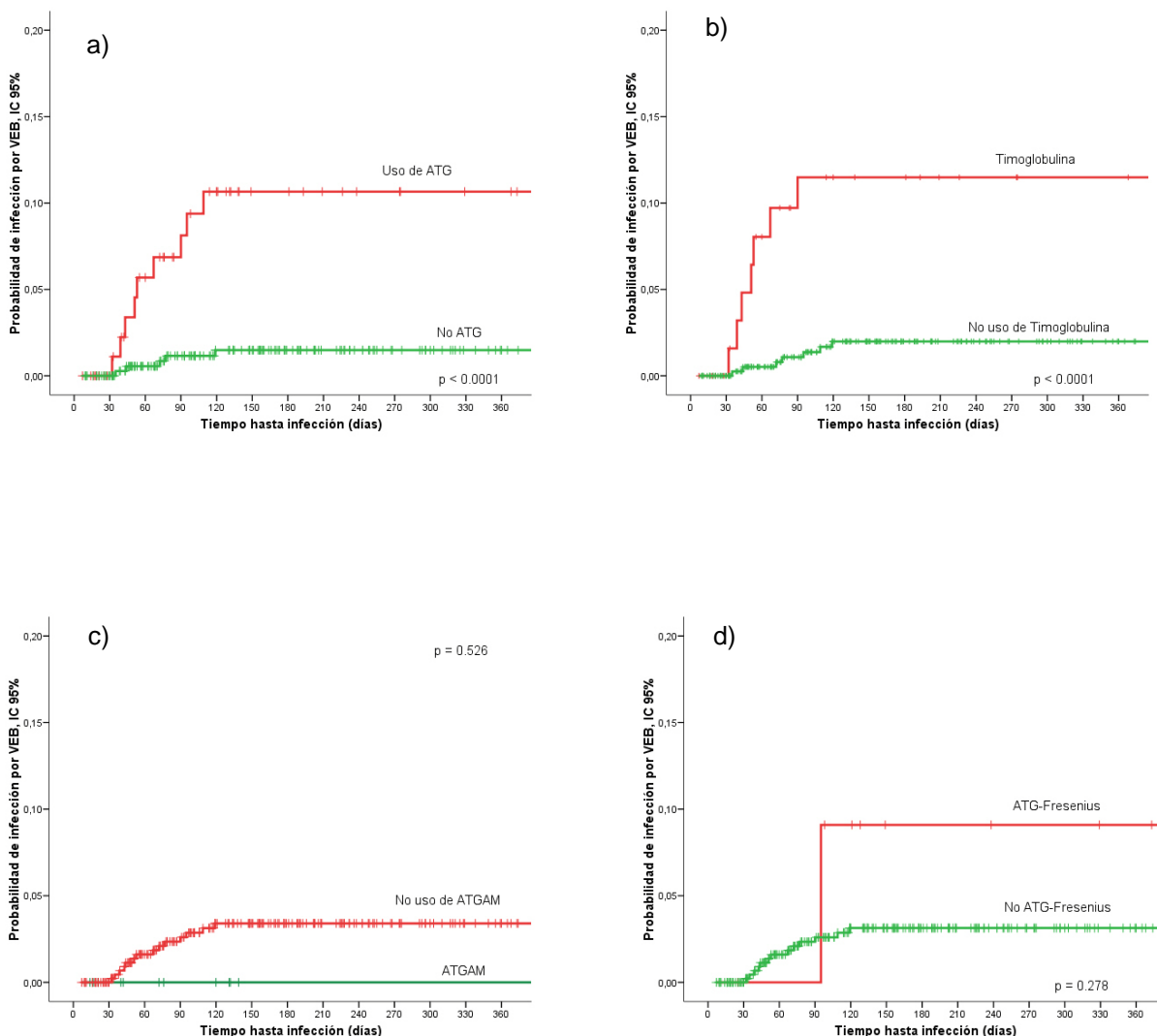
En el análisis univariable efectuado, el año en el que se realiza el trasplante, en particular el período comprendido entre los años 2010-2013, influye significativamente ($p = 0.006$) en la aparición de infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB) [Figura 71].

Figura 71. Probabilidad de infección por VEB según la etapa del alo-TPH.



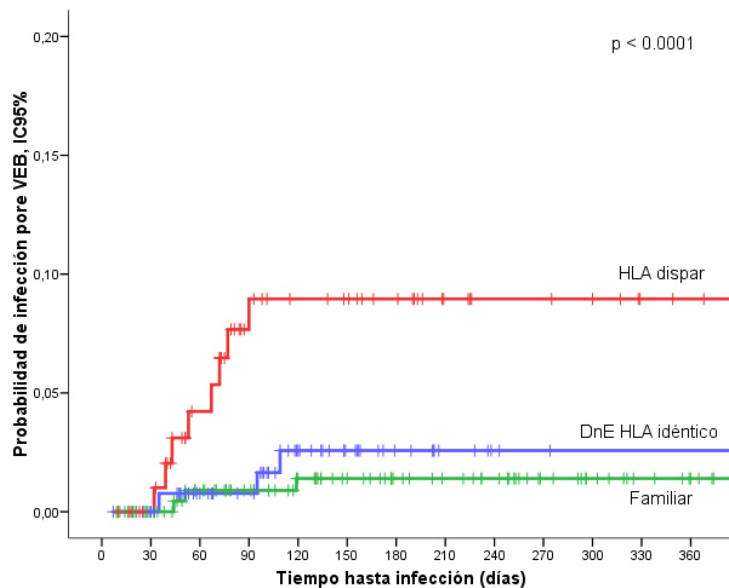
Todas las reactivaciones del VEB aparecen en los primeros 120 días de trasplante, y el uso de ATG favorece significativamente la aparición de infecciones por VEB ($p < 0.0001$). Dentro de los diferentes tipos de ATG, el uso de Timoglobulina es el que confiere una mayor probabilidad de desarrollar reactivación del VEB ($p < 0.0001$) comparado con las otras preparaciones, ATGAM ($p = 0.526$) y ATG-Fresenius ($p = 0.278$). Asimismo, la reactivación del VEB parece ser más precoz con el uso de Timoglobulina que con ATG-Fresenius (Figura 72).

Figura 72. Probabilidad de infección por VEB según uso de ATG (a) y tipo de ATG, ATGAM (b), Timoglobulina (c) y ATG-Fresenius (d).



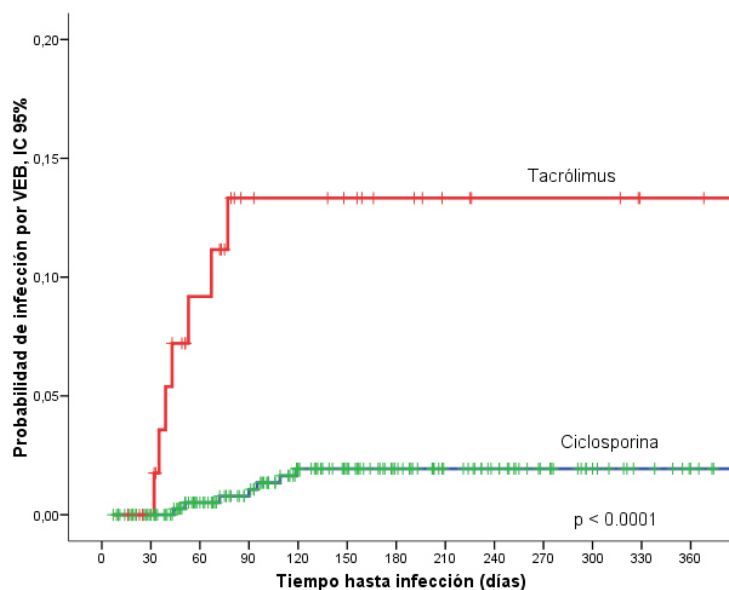
El tipo de donante y la presencia de disparidad HLA también se identifica como un factor de riesgo para el desarrollo de reactivación por VEB, de modo que los pacientes con disparidad HLA presentan a los 120 días del trasplante una probabilidad del $9 \pm 0.03\%$ de desarrollar esta complicación, comparado con los donantes no emparentados HLA idénticos que presentan una probabilidad del $2.6 \pm 0.02\%$ y los donantes familiares que presentan una probabilidad del $1 \pm 0.08\%$, $p= 0.002$, (Figura 73).

Figura 73. Probabilidad de infección por VEB según el tipo de donante



Por último, el uso de tacrólimus como profilaxis de la EICH también se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar reactivación por el VEB, $p < 0.0001$ (Figura 74).

Figura 74. Probabilidad de infección por VEB según el tipo de inhibidor de la calcineurina



Análisis multivariable

En el análisis multivariable el uso de ATG, principalmente la Timoglobulina, es el factor de mayor riesgo para desarrollar reactivación por el VEB. Dado que el Tacrólimus se administra a los pacientes que reciben un trasplante de un donante con disparidad antigénica, dichas variables han sido analizadas como covariables.

Tabla 46. Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de infección por virus VEB.

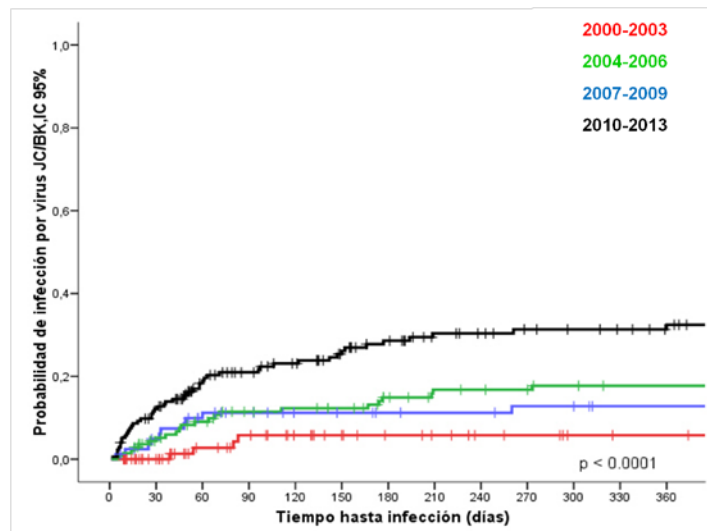
Infección por VEB (n =76) Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
Uso de Tacrólimus	3.3	0.6-16.3	0.149
Uso de ATGAM/no ATG	1		
Uso de Timoglobulina	5.4	1.6-18.5	0.008
Uso de ATG-Fresenius	4.5	0.5-39.1	0.178
Donante Familiar HLA idéntico	1		
Donante no Emparentado HLA idéntico	0.7	0.1-4.3	0.693
Donante HLA dispar	1.7	0.3-11.0	0.575

ATG: Globulina Antitimocítica

6.3.3.4 INFECCIONES POR VIRUS JC/BK

En la Figura 75 observamos que la probabilidad de desarrollar una infección por el virus JC/BK aumenta a lo largo del tiempo, siendo la diferencia estadísticamente significativa entre el primer período y último período ($p < 0.0001$).

Figura 75. Probabilidad de infección por Virus JC/BK según la etapa de trasplante.



La presencia de disparidad HLA también se identifica como un factor de riesgo para el desarrollo de reactivación por VEB, de modo que los pacientes con disparidad HLA presentan a los 120 días del trasplante una probabilidad del $23 \pm 0.4\%$ de desarrollar esta complicación, comparado con los donantes no emparentados HLA idénticos que presentan una probabilidad del $17 \pm 0.3\%$ y los donantes familiares que presentan una probabilidad del $10 \pm 0.2\%$, $p = 0.019$, (Figura 76).

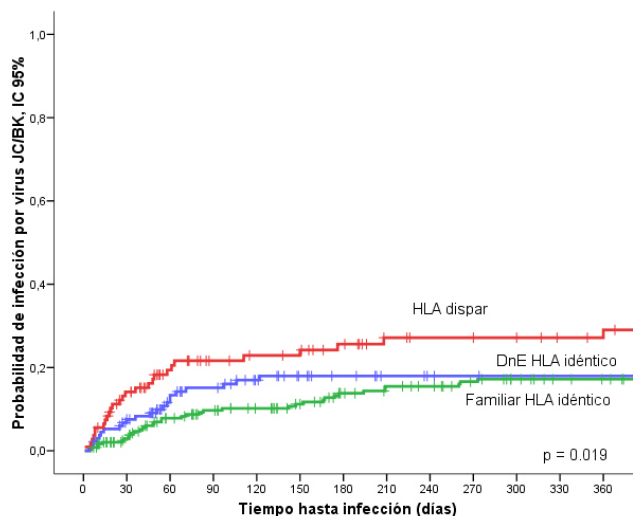
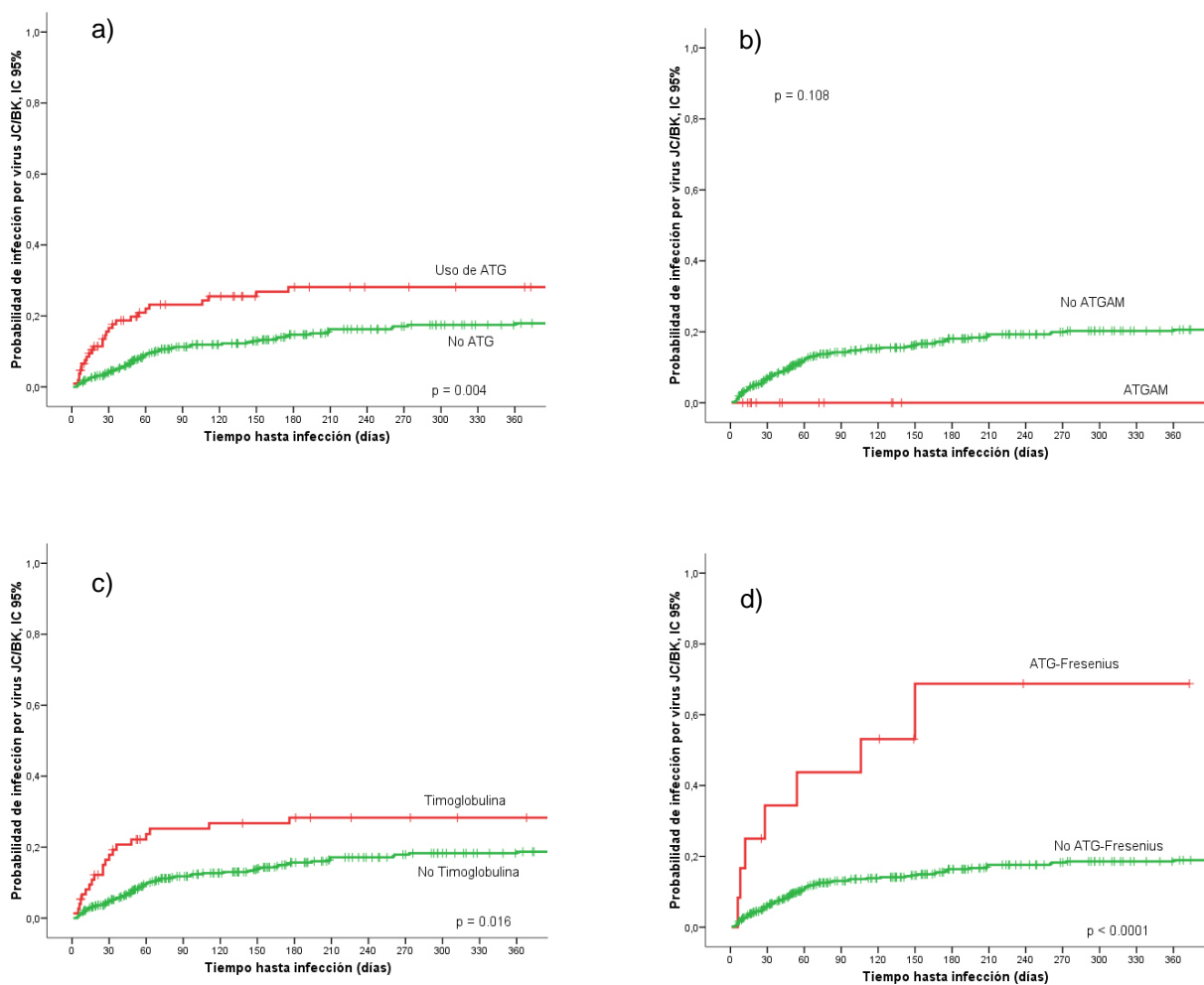


Figura 76. Probabilidad de infección por Virus JC/BK según el tipo de donante.

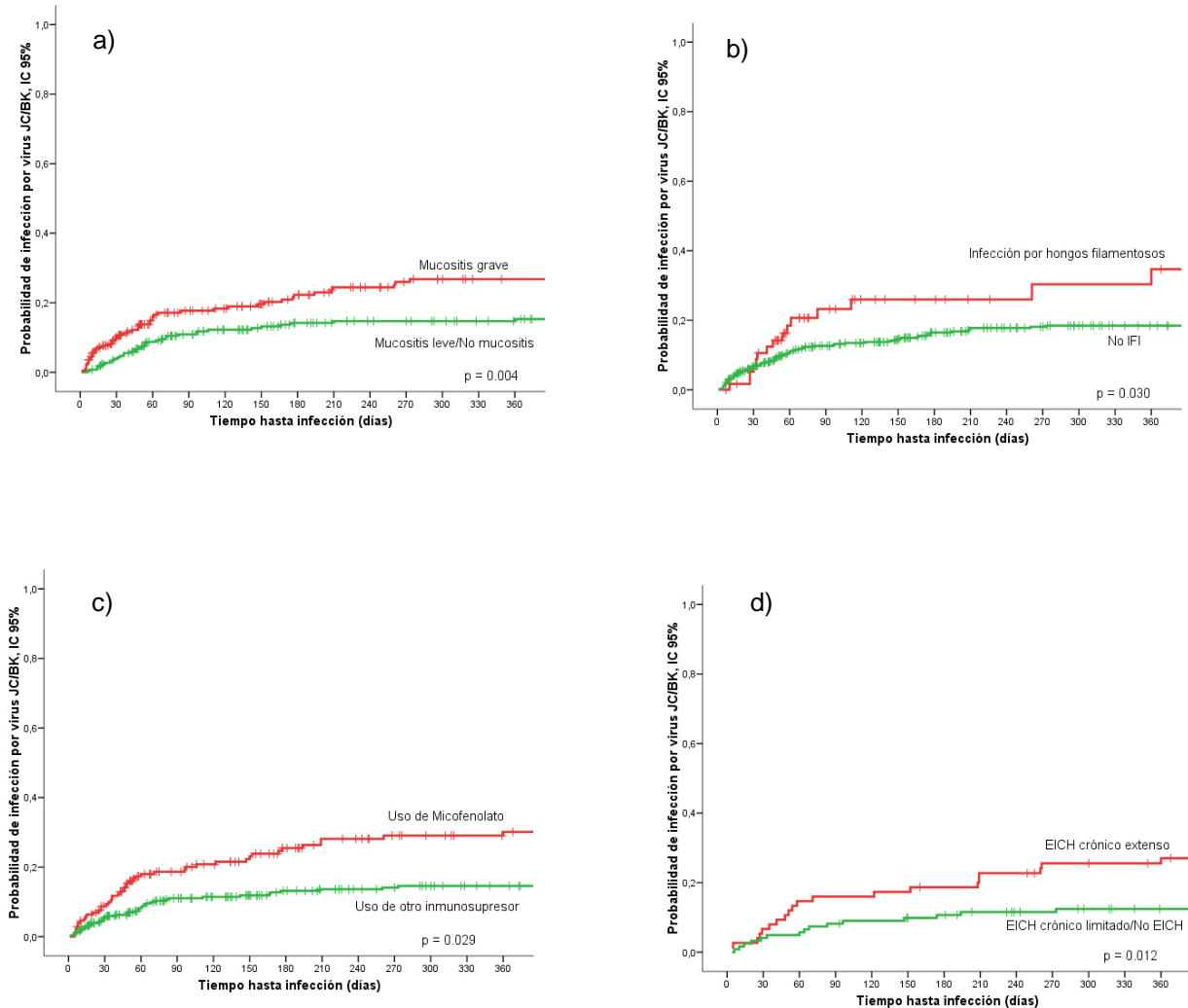
El uso de ATG está también asociado con un incremento en la probabilidad de desarrollar infección urinaria por virus JC/BK ($p=0.004$). Este riesgo es variable según el tipo de ATG que se utilice, siendo el ATG-Fresenius el que presenta una mayor probabilidad de desarrollar reactivación (<0.0001).

Figura 77. Probabilidad de infección por Virus JC/BK según la administración de ATG y el tipo.



El desarrollo de mucositis grave, el desarrollo de infección fúngica filamentosa, el uso de micofenolato y el desarrollo de EICH crónico también parecen influir en la reactivación del virus JC/BK (Figuras 78 a-d).

Figura 78. Probabilidad de infección por Virus JC/BK según el desarrollo de mucositis grave (a), el desarrollo de infección por hongos filamentosos (b), el uso de micofenolato (c) y el desarrollo de EICH crónico extenso (d).



Análisis multivariable

Al igual que lo observado con otras infecciones víricas, en el análisis multivariable la administración de ATG es el factor de mayor riesgo para desarrollar viruria por el virus de JC/BK, sin embargo en este caso, la administración de ATG-Fresenius (HR 7.2, $p < 0.0001$) parece conllevar un mayor riesgo comparado con el uso de Timoglobulina (HR 1.8, $p = 0.031$). Asimismo es de destacar, que la toxicidad del acondicionamiento administrado, representado de manera indirecta por el desarrollo de mucositis grave es también un factor de riesgo para presentar esta

complicación infecciosa (HR 1.8, p= 0.008). Al igual que en análisis previos, dado que el Tacrólimus se administra a los pacientes que reciben un trasplante de un donante con disparidad antigénica, dichas variables han sido analizadas como covariables. Aunque no eran significativas en el modelo univariable, se incluyó la edad y las infecciones por bacilos gram-negativos y las infecciones con aislamiento estricto a nivel urinario, observándose que la presencia de éstas últimas, aumenta el riesgo de presentar viruria.

Tabla 47. Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de viruria JC/BK.

Viruria JC/BK (n =85) Variable	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p
EICH crónico extenso	1.6	0.9-2.7	0.088
ATGAM/no ATG	1		
Timoglobulina	1.8	1.0-3.1	0.031
ATG-Fresenius	7.2	3.1-16.5	< 0.0001
Uso de Tacrólimus	1.2	0.6-2.7	0.604
Donante Familiar HLA idéntico	1		
Donante no Emparentado HLA idéntico	0.9	0.5-1.5	0.697
Donante HLA dispar	1.4	0.7-2.9	0.303
Infección por hongos filamentosos	1.7	0.9-3.1	0.062
Ambiente protegido	0.2	0.3-1.5	0.115
Mucositis grave	1.8	1.2-2.8	0.008
Edad ≥ 50 años	1.9	0.8-1.9	0.442
Desarrollo de infección por BGN	0.8	0.5-1.2	0.278
Presencia de infección urinaria	1.8	1.1-2.8	0.010

ATG: Globulina antitimocítica. BGN: Bacilos Gram-negativos

IMPACTO DE LOS CAMBIOS EN EL PROCEDIMIENTO EN LA MORTALIDAD GLOBAL E INFECCIOSA

Los cambios experimentados a lo largo de los 14 años del estudio se puede resumir en aquellos que afectan a los pacientes (edad, tipo de patología, el estado de la enfermedad al trasplante y el perfil nutricional), aquellos que afectan al procedimiento (tipo de donante, tipo de profilaxis para la EICH, tipo de acondicionamiento e intensidad del trasplante y tiempo de ingreso) y aquellos que están relacionadas directamente con el favorecimiento de una complicación infecciosa (hipogammaglobulinemia, desarrollo de neutropenia, mucositis y uso de NPT) y aquellas medidas de prevención o de tratamiento precoz en una infección (filtros de agua y de aire, protocolo BZ y monitorización del galactomanano y uso de valganciclovir).

Realizamos un análisis univariable con aquellos factores dependientes del paciente, el procedimiento y aquellos relacionados directamente con el desarrollo de complicaciones infecciosas y que son significativamente diferentes entre los cuatro períodos estudiados, evaluando cómo influyen en la mortalidad relacionada con el trasplante y en la mortalidad relacionada con una complicación infecciosa. Asimismo, se incluyó la disparidad serológica entre donante y receptor de mayor riesgo para el desarrollo de CMV.

En el análisis realizado, los factores significativamente relacionados con la mortalidad secundaria al procedimiento ($p < 0.05$) son la presencia de hipogammaglobulinemia pre trasplante ($p=0.049$), el tipo de donante y su compatibilidad HLA ($p=0.002$), el estado de la enfermedad al trasplante y la duración del primer ingreso tras la realización de la infusión de células progenitoras superior a 30 días (ambas $p < 0.0001$), el uso de ciclosporina como inmunosupresor ($p=0.011$), la aparición de mucositis grave ($p=0.001$) y la necesidad de nutrición parenteral ($p < 0.0001$), la neutropenia profunda superior a 6 días ($p=0.003$), el desarrollo de EICH agudo y crónico, en sus formas graves y extensa respectivamente ($p < 0.0001$), las medidas de protección ambiental, el uso de filtros de aire ($p=0.024$) y de agua ($p < 0.0001$), la monitorización con galactomanano de IFI por *Aspergillus* ($p < 0.0001$) y el uso de valganciclovir para el tratamiento de la infección/enfermedad por Citomegalovirus ($p < 0.0001$) (Tabla 48).

Por otro lado, los factores más relacionados con la mortalidad secundaria a un proceso infeccioso durante el trasplante ($p < 0.0001$) son la duración del ingreso inicial, el uso de nutrición parenteral, el desarrollo de EICH aguda grados III-IV, el uso de filtros de agua, la monitorización con galactomanano de IFI por *Aspergillus*, y el uso de valganciclovir para el tratamiento de la infección/enfermedad por Citomegalovirus y la implantación del protocolo bacteriemia zero, que

aunque no se muestra significativa para la mortalidad relacionada con el procedimiento ($p=0.254$), sí lo es para la mortalidad relacionada con infección. Asimismo, se muestran como factores relacionados con una mayor probabilidad de complicaciones infecciosas el no utilizar fludarabina en el acondicionamiento ($p=0.008$) y la mucositis grave ($p=0.005$) (Tabla 48).

Tabla 48. Análisis univariable. Probabilidad de mortalidad relacionada con el trasplante y con del desarrollo de complicaciones infecciosas según factores dependientes del paciente, del procedimiento y relacionados directamente con complicaciones infecciosas

Variable	Mortalidad relacionada con el TCPH	Mortalidad relacionada con Infección
Edad \geq 50 años	0.046	0.455
Tipo de enfermedad (LMA/LLA/SMD vs otras)	0.052	0.157
IMC \geq 25 Kg/m ²	0.534	0.222
Presencia de Hipogammaglobulinemia preTCPH	0.049	0.530
Tipo de donante *	0.002	0.534
Enfermedad en actividad al trasplante	< 0.0001	0.005
Ingreso > 30 días	< 0.0001	< 0.0001
Uso de acondicionamiento RIC	0.263	0.363
No uso de Fludarabina en el acondicionamiento	0.068	0.008
Uso de Ciclosporina como inmunosupresor	0.011	0.915
Uso de Micofenolato sustituyendo a MTX	0.105	0.787
Uso de NPT durante el TCPH	< 0.0001	< 0.0001
Serología CMV Receptor +/- Donante -	0.150	0.030
EICHa grado III-IV	< 0.0001	< 0.0001
EICHe extenso	< 0.0001	0.053
Ambiente protegido (HEPA ó laminar vs no filtro)	0.024	0.002
Uso de filtros de agua	< 0.0001	<0.0001
Uso de Valganciclovir	< 0.0001	< 0.0001
Determinación de Galactomanano	< 0.0001	< 0.0001
Desarrollo de mucositis grave	0.001	0.005
Neutropenia > 6 días	0.003	0.065
Uso de protocolo Bacteriemia Zero	0.254	< 0.0001

El análisis multivariable, se ha realizado focalizado para la mortalidad infecciosa y se ha hecho en dos partes. Inicialmente para aquellos factores relacionados con el paciente (Tabla 49), trasplante (Tabla 50) y con el control/tratamiento de complicaciones infecciosas, divididas según estén relacionadas con la toxicidad derivada del trasplante (Tabla 51), prevención de complicaciones infecciosas (Tabla 52) y tratamiento precoz (Tabla 53). Posteriormente se ha realizado un nuevo multivariable para aquellos factores que habían sido significativos en cada uno de los análisis multivariados previos (Tabla 54).

Dentro de los factores relacionados con el paciente, la actividad de la enfermedad al trasplante es el único factor de riesgo de mortalidad infecciosa (HR 2.01, IC95% 1.2-3.4, $p < 0.01$). [Tabla 49]

Tabla 49. Análisis multivariable de los factores dependientes del paciente capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

MRI relacionada con las características del paciente Variable	HR	IC (95%)	p
Edad ≥ 50 años	1.1	0.7-1.6	0.825
Patología (LMA/SMD)	1.0	0.6-1.7	0.905
Actividad de la enfermedad al TCPH	2.0	1.2-3.4	0.010
Perfil nutricional conservado (IMC ≥ 25)	0.8	0.5-1.2	0.235

En el análisis de los factores relacionados con el procedimiento, la duración del primer ingreso es el único factor de riesgo de mortalidad infecciosa que se muestra significativo (HR 2.17, IC95% 1.4-3.4, p <0.001) [Tabla 50]

Tabla 50. Análisis multivariable de factores dependientes del procedimiento capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

MRI relacionada con factores del procedimiento Variable	HR	IC (95%)	p
Familiar HLA idéntico	1		
DnE HLA idéntico	1.2	0.7-1.9	0.476
HLA dispar	1.0	0.5-2.1	0.919
Profilaxis con FK	1.1	0.4-2.8	0.821
Profilaxis con MMF	1.3	0.8-2.1	0.260
Tiempo de Ingreso > 30días	2.2	1.4-3.4	0.001
Trasplante de intensidad reducida	0.9	0.5-1.5	0.610
Fludarabina	0.6	0.4-1.0	0.074

En el análisis de los factores relacionados con el desarrollo de complicaciones post trasplante, el uso de nutrición parenteral es el único factor de riesgo de mortalidad infecciosa que se muestra significativo (HR 2.08, IC95% 1.2-3.6, p <0.008) [Tabla 51]

Tabla 51. Análisis multivariable de factores dependientes de las complicaciones de trasplante capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

MRI relacionada con factores de riesgo infeccioso (complicaciones del trasplante) Variable	HR	IC (95%)	p
Neutropenia ≥ 6 días	1.3	0.8-2.1	0.265
Desarrollo de mucositis grave	1.1	0.7-1.9	0.606
Utilización de NPT	2.1	1.2-3.6	0.008

Dentro de los factores relacionados con la transmisión de microorganismos, el uso de filtros de agua se muestra como un factor protector, capaz de disminuir la posibilidad de mortalidad infecciosa en más del 50% en el grupo de pacientes en los que se utiliza comparado con el grupo de pacientes en los que no se utilizó (HR 0.43, IC95% 0.3-0.7, p <0.0001) [Tabla 52]

Tabla 52. Análisis multivariable de factores dependientes del control de transmisión infecciosa capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

MRI relacionada con factores de riesgo infeccioso (transmisión infecciosa) Variable	HR	IC (95%)	p
Uso de filtros de agua	0.4	0.3-0.7	< 0.0001
Uso de filtros de aire	0.8	0.5-1.3	0.346
Protocolo bacteriemia zero	0.7	0.4-1.2	0.156

Asimismo, la monitorización de galactomanano también se muestra como un factor protector (HR 0.48, IC95% 0.3-0.9, p <0.024) [Tabla 53].

Tabla 53. Análisis multivariable de factores dependientes del procedimiento capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

MRI relacionada con factores de riesgo infeccioso (tratamiento precoz) Variable	HR	IC (95%)	p
Determinación de galactomanano	0.5	0.3-0.9	0.024
Uso de valganciclovir	0.6	0.3-1.3	0.203

Sin embargo, en el análisis multivariable final sólo la presencia de una enfermedad en actividad al trasplante y el uso de nutrición parenteral se mostraron como significativos, siendo ambos, factores de riesgo de mortalidad infecciosa (HR 1.70, IC95% 1.1-2.6, p <0.013 y HR 1.74, IC95% 1.1-2.8, p <0.019, respectivamente) [Tabla 54]

Tabla 54. Análisis multivariable de factores capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

MRI relacionada con cambios del TCPH Variable	HR	IC (95%)	p
Determinación de galactomanano	0.8	0.3-2.3	0.735
Enfermedad activa al TCPH	1.7	1.1-2.6	0.013
Uso de NPT	1.7	1.1-2.8	0.019
Uso de filtros de agua	0.5	0.2-1.4	0.183
Ingreso ≥ 30 días	1.6	1.0-2.5	0.052

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos analizado de manera retrospectiva las complicaciones infecciosas, bacterianas, fúngicas y víricas, que han desarrollado los 518 alo-TPH realizados en los últimos 14 años en nuestro servicio.

Desde el año 2000 hasta el año 2013, varios son los cambios que hemos observado en los pacientes que reciben un alo-TPH en nuestro centro.

En primer lugar, la aparición de nuevas medicaciones como el imatinib ha dado lugar a que la leucemia mieloide crónica no sea hoy en día una de las patologías más frecuentemente trasplantadas, tal y como ocurría a principios de los años 2000. Por otro lado, el mayor uso de análogos de las purinas utilizados en esquemas de inducción de ciertas leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos y para el tratamiento de síndromes linfoproliferativos de bajo grado, así como la incorporación de los anticuerpos monoclonales al arsenal terapéutico, especialmente el antiCD20, han favorecido la presencia en la última etapa de una mayor hipogammaglobulinemia en el momento previo al trasplante (49%) comparada con los períodos iniciales estudiados en la que es inferior al 35%, $p < 0.001$.

Por otro lado, la organización de los registros internacionales junto con los cambios socio demográficos en los que el modelo de familia extensa con numerosos hermanos ha sido sustituido por una familia muy reducida, ha favorecido que hoy en día se utilice un tipo de donante con mayores diferencias antigénicas (donante no emparentado o donante haploidéntico) y por tanto, en ocasiones, con una mayor necesidad de inmunosupresión sobre el receptor ya sea como parte del acondicionamiento o como en su duración.

Por último, las mejoras en el procedimiento no sólo en el acondicionamiento sino también en el tratamiento de soporte, y que fundamentalmente han estado dirigidas a disminuir la toxicidad inicial del trasplante, han permitido que los pacientes durante los primeros 30 días del proceso presenten escasas complicaciones, disminuyendo el tiempo de ingreso inicial hospitalario a menos de un mes ($p < 0.001$), y que éste sea un procedimiento factible en pacientes con comorbilidades y de mayor edad.

1. La mortalidad infecciosa no es un problema en la actualidad.

Al igual que lo publicado por Gooley y cols. en el año 2010¹¹⁵, en este trabajo hemos comprobado que a lo largo de los últimos años y a pesar de realizar trasplantes más complejos y en pacientes con mayor edad y comorbilidad, hay una reducción significativa de la mortalidad por fenómenos infecciosos ($p < 0.0001$), independientemente de que estos sean bacterianos, fúngicos o víricos.

Analizando las causas que pueden estar relacionadas con esta gran mejora podemos señalar como punto de partida una disminución en el número de episodios bacterianos por paciente durante la fase precoz del trasplante, fundamentalmente entre los años 2010 y 2013. Las complicaciones infecciosas durante esta fase están relacionadas con los daños en las barreras de defensa natural como es la mucosa del tracto gastro-intestinal, la piel y la profundidad y duración de la neutropenia, que a su vez están íntimamente relacionadas con la toxicidad generada con el acondicionamiento, la cual a su vez, de manera indirecta, hace que el paciente precise un ingreso más prolongado. Precisamente, cuando se comparan las diferencias entre los diferentes períodos analizados observamos que en los años finales del estudio hay un menor tiempo de ingreso hospitalario (34 y 32 días en los períodos 2000-2003 y 2004-2006 vs 28 y 29 días en los períodos 2007-2009 y 2010-2013 respectivamente, $p \leq 0.006$) y éste factor se demuestra en los análisis multivariable como el factor de mayor peso para el desarrollo de una complicación bacteriana durante los primeros días de trasplante.

Asimismo, hemos observado una drástica disminución de los episodios de fiebre neutropénica con desenlace fatal cuando se compara el período 2000-2003 con el resto de años analizados (10.7% vs 1.1%, 3.5%, 1.7%, $p < 0.03$). Esta mejora de la mortalidad puede estar justificada por una disminución en el número de infecciones por bacilos gram negativos no fermentadores en esta fase de trasplante, fundamentalmente por *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*. La infección por *P. aeruginosa* y *S. maltophilia* suele presentarse en forma de bacteriemia y neumonía respectivamente y la mortalidad asociada puede llegar a alcanzar hasta el 40% de los casos. Esta elevada mortalidad deriva en gran parte de la alta incidencia de resistencia antibiótica presente en ambas bacterias, no sólo a beta lactámicos sino

también a quinolonas, aminoglucósidos y carbapenemes^{116,117}. A diferencia de otros centros^{12, 98, 118,119}, en nuestra unidad la tasa de resistencia bacteriana no es un problema. En nuestro análisis, a excepción de la resistencia a quinolonas que alcanza hasta un 44%, la presencia de beta-lactamasas y de resistencia a aminoglucósidos es inferior al 10% y no hay ninguna bacteria resistente a carbapenemes. Este hecho puede tener que ver precisamente con la ausencia de profilaxis antibiótica en estos pacientes¹²⁰. Asimismo, ambas bacterias son patógenos acuófilos por tanto, el uso de filtros de agua ha permitido disminuir el número de infecciones por ambas bacterias.

Estas diferencias, también son visibles cuando se analizan las infecciones por hongos filamentosos y por citomegalovirus. En las primeras, la mortalidad en la etapa 2000-2003 y 2004-2006 era superior al 60% comparado con las actuales en las que sólo un tercio de los pacientes con infección fúngica filamentosa fallecerán. Las mejoras en las medidas de prevención de la transmisión a nivel ambiental, la disminución del tiempo de ingreso hospitalario y el uso de fármacos profilácticos activos frente a los hongos filamentosos disminuyen la incidencia de este tipo de infecciones. Del mismo modo, el uso de métodos de diagnóstico precoz así como los nuevos fármacos antifúngicos mejoran la supervivencia de aquellos pacientes que contraen dicha infección.^{41,121,122} Por otro lado, aunque el serostatus previo al trasplante entre el donante y el receptor es el factor más importante para la reactivación del CMV, confirmando los resultados de otros trabajos previos^{123,124} y en nuestra serie, no hay diferencias entre las diferentes etapas analizadas, las mejoras en los tratamientos dirigidos y de prevención para este tipo de infecciones ha permitido disminuir la mortalidad relacionada con la infección/enfermedad por CMV de un 40% en la etapa 2000-2003 a ser inferior al 12% en el período del 2010-2013 ($p = 0.003$).

2. Incidencia y características de las infecciones bacterianas.

Independientemente de la fase de trasplante que analicemos y del año en el que el alo-TPH se realiza, las infecciones bacterianas siguen siendo la complicación infecciosa más frecuente. A pesar de no utilizar profilaxis antibacteriana durante la fase precoz del trasplante, el 26% de los trasplantes no tendrán ninguna infección bacteriana, una cifra discretamente superior a la reportada en otros estudios en los que tampoco se utiliza profilaxis antibacteriana durante la

fase de neutropenia.^{18,126,127} Asimismo, la mortalidad relacionada directamente con una complicación bacteriana durante las diferentes fases de riesgo, a excepción de la fase precoz del período comprendido entre los años 2000 y 2003, es inferior al 5% siendo estos datos menores a los reportados en otros trabajos.¹²⁷

Como es lógico, la mayoría de las infecciones bacterianas se realizan durante la primera fase de trasplante (49.5%) y fundamentalmente durante la neutropenia. En el 84% de los pacientes, la fiebre neutropénica se presenta como un único episodio con una mediana de duración de 4 días a diferencia de lo observado cuando se utiliza profilaxis en el que media de duración de la fiebre nunca es inferior a los 5 días.^{128,129} En el momento del desarrollo de la fiebre neutropénica, la mucositis está presente en más del 50% de los trasplantes, bien sea de manera aislada o combinada con otro foco infeccioso, lo cual hace que en el 60% de los pacientes sea necesario añadir un glicopéptido al tratamiento antipseudomónico. Es de destacar que en más de la mitad de los pacientes, el inicio de la fiebre y la documentación microbiológica es posterior al día +7 de trasplante, y aunque estos datos no están analizados, es muy probable que la rapidez en el descenso granulocitario sea un factor importante para el tiempo en el que tarda en desarrollarse la complicación infecciosa.

En la fase temprana y tardía de trasplante se documentan respectivamente el 25.3% y 25.3% de todos los aislamientos bacterianos. En ambos períodos, las dos complicaciones más importantes relacionadas con el trasplante son la enfermedad injerto contra huésped y el desarrollo de una infección/enfermedad por CMV. En nuestro estudio hemos observado que dichas alteraciones están altamente relacionadas con la posibilidad de desarrollar una complicación bacteriana ($p < 0.005$). La reactivación citomegálica ya ha sido correlacionada con un mayor riesgo de desarrollar una complicación bacteriana¹³⁰⁻¹³² y se debe fundamentalmente a dos factores. El primero, el desarrollo de neutropenia como efecto secundario en el tratamiento con ganciclovir favorece la aparición de una complicación bacteriana¹³³ y segundo, el propio virus es capaz de modular la respuesta innata y especializada, favoreciendo la aparición de fenómenos infecciosos.¹³⁴⁻¹³⁵ Por otro lado, la afectación de la EICH aguda a nivel cutáneo y/o intestinal y la

necesidad en muchas ocasiones de tratamiento de administración parenteral se traduce en una alteración de las barreras de protección natural favoreciendo el desarrollo de complicaciones bacterianas, estando en muchas ocasiones interrelacionadas entre ellas.^{136,137} Asimismo, la alteración inmunitaria asociada al desarrollo de EICH crónico, de nuevo la alteración de barreras, no sólo cutánea y digestiva, sino también pulmonar, y la necesidad de tratamiento inmunosupresor prolongado favorece este tipo de infecciones.¹³⁶

Los hemocultivos son el todo momento el lugar más frecuente de aislamiento bacteriano en las tres fases de riesgo que acontecen en el alo-TPH, sin embargo los cambios fisiopatológicos presentes en la última fase de riesgo como son la anesplenia funcional, la hipogammaglobulinemia y la presencia de EICH crónica, favorecen las infecciones por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*) especialmente del tracto respiratorio inferior¹⁴ lo cual da lugar a un incremento muy significativo de las infecciones pulmonares a partir del día +100 de trasplante (25.9%) en comparación con lo observado antes del día +30 de trasplante que escasamente supera el 5%.

3. Las infecciones por microorganismos gram negativos son las más frecuentes, aunque su epidemiología ha ido cambiando a lo largo del tiempo.

Aunque hay alguna diferencia epidemiológica entre los diferentes estudios realizados^{11, 18, 138,139} en general los microorganismos más frecuentemente aislados en el alo-TPH, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Clostridium difficile* son también los más aislados en nuestro estudio. Sin embargo, sí es de señalar varias circunstancias. La primera es la baja incidencia de infecciones por estreptococos del grupo viridans, ya que a pesar de que el 53% de los pacientes presenta una mucositis grave durante el período de neutropenia, es decir uno de los factores con mayor peso en el desarrollo de bacteriemias por estos microorganismos¹⁴⁰, el aislamiento de estas bacterias en la fase precoz del trasplante son anecdóticas, estando este hecho muy probablemente relacionado de nuevo con la ausencia de profilaxis antibiótica. La segunda circunstancia destacable es el cambio que estamos observando en nuestra unidad a lo largo del período

estudiado en cuanto al ratio entre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas aisladas en hemocultivos. En las tres fases de riesgo del trasplante, pero principalmente en la fase precoz, el ratio ha disminuido significativamente desde 1.3 en la etapa 2000-2003 a 0.55 en la etapa 2010-2013. Este hallazgo, ya ha sido mencionado en otras publicaciones^{11, 98, 141, 142} las cuales sugieren un cambio en la puerta de entrada de los microorganismos, desplazando la mucosa oral y del tubo digestivo a la alteración cutánea y por tanto favoreciendo la entrada al torrente sanguíneo de bacilos gram negativos⁹⁸ y por otro lado a un efecto secundario del uso de la profilaxis antibiótica que favorecería la selección de microorganismos resistentes^{11, 98, 141, 142}. En nuestro estudio hemos observado un descenso significativo en cuanto al número de infecciones por *S. epidermidis* entre la tercera y cuarta etapa ($p < 0.009$). Dado que el 100% de los aislamientos por estafilococos coagulasa negativa se realizan en hemocultivos, es razonable pensar que la implementación de un protocolo para el control de infección en la colocación y el cuidado de catéteres venosos, sea la causa fundamental de este cambio como así han confirmado los análisis realizados. Por otro lado, hemos observado una distribución bimodal en cuanto a las infecciones por *Enterobacter cloacae*, de modo que este tipo de infecciones han sido más frecuentes durante la segunda y cuarta etapa. *Enterobacter cloacae* es un patógeno emergente en la infección nosocomial, con una alta capacidad de desarrollar resistencias a los antibacterianos¹⁴³ y que se caracteriza por presentarse en forma de brotes, generalmente de una única cepa¹⁴⁴, en unidades de pacientes inmunosuprimidos, fundamentalmente de neonatología.^{145, 146} Es difícil explicar la causa del primer pico de incidencia, si bien pudiera estar en relación con la degradación progresiva de las instalaciones en las que estaba ubicada la unidad. Sin embargo, el segundo pico de incidencia observado entre los años 2010-2013 tiene relación con un aumento de una cepa específica de *E. cloacae* con expresión de beta-lactamasa en el hospital. Este brote generó un incremento en el número de aislamientos por *Enterobacter cloacae* pasando de un 2.2% a un 12.7% en el año 2011¹⁴⁷ y por tanto, este factor pudiera justificar un incremento del número de hemocultivos positivos para gram negativos. En ninguno de los dos eventos, se realizaron cultivos ambientales y/o despistaje de colonización entre los pacientes y personal sanitario por lo que no queda claro cuál puede ser el origen de dicho incremento. Por último, hemos visto cómo se han modificado a lo largo de los años el tipo de bacterias Gram-negativas aisladas, siendo las diferencias

significativas entre los años 2000-2003 y los años 2010-2013. En la primera etapa, y fundamentalmente durante los primeros 30 días de trasplante, las bacterias no fermentadoras acuófilas tales como *Pseudomonas spp* y *Stenotrophomonas maltophilia* representaban el 28.2% de todos los aislamientos a diferencia del 14.3% observado en la última etapa ($p=0.033$). En este sentido, el uso de filtros de agua, utilizados en un principio para controlar un brote de *Legionella spp*, se ha mostrado como un factor esencial en la disminución de este tipo de infecciones. La disminución en el número de BGN no fermentadores así como el incremento de pacientes de más edad, factor que puede favorecer una disfunción a nivel del epitelio urogenital¹⁴⁸, pueden ser las causas por las cuales se ha favorecido un aumento progresivo en el número de aislamientos por enterobacterias, representadas en su mayoría por *E. coli* y *Klebsiella spp*.

4. Los pacientes de mayor edad presentan mayor número de infecciones bacterianas y durante más tiempo.

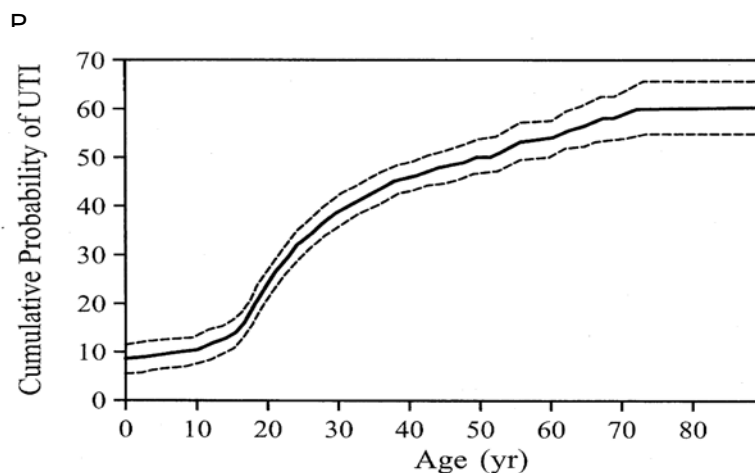
Fuera del contexto del alo-TPH es bien sabido que las modificaciones que de forma natural aparecen con el paso del tiempo sobre el sistema inmunitario tanto innato (rotura de barreras a nivel cutáneo, pulmonar e intestinal así como la disfunción de los granulocitos, macrófagos, células NK y células presentadoras de antígenos) como especializado con la aparición de alteración de la linfopoyesis B, desarrollando secundariamente una hipogammaglobulinemia, y de linfocitos T favorece la aparición de complicaciones bacterianas, fundamentalmente infecciones del tracto urinario y neumonías. Asimismo, la presencia de otras enfermedades concomitantes tales como la enfermedad obstructiva crónica, la diabetes o las alteraciones del sistema urogenital entre otras colaboran en la aparición de dicho tipo de infecciones^{149, 150}.

En nuestro estudio, la media de edad al alo-TPH en la etapa 2010-2013 es significativamente mayor que en las tres etapas previas, 48 años vs 37 años, 39 años y 42 años respectivamente, $p < 0.001$ y aunque, en el análisis univariable la edad no parece influir en el desarrollo de complicaciones infecciosas, en el análisis multivariable se comporta como uno de los factores de mayor riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas (HR 1.29, IC 95% 1.03-

1.62, $p = 0.026$), en especial para enterobacterias y para aquellas infecciones bacterianas desarrolladas más allá del tercer mes de trasplante.

Las enterobacterias son flora habitual del intestino, fundamentalmente en la zona más distal del colon, y de regiones adyacentes como el periné y la región genital femenina. En el análisis realizado hemos observado como la edad ≥ 50 años es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por estos microorganismos (HR 1.45, IC 95% 1.08-1.95, $p = 0.015$), de modo que los pacientes de más de 60 años presentan un mayor número de infecciones por enterobacterias (1.28) comparado con pacientes jóvenes 0.82 ($p=0.009$) y adultos 0.96 ($p=0.021$). Las causas que pueden justificar este hecho son la asociación de factores de riesgo relacionados con la edad (Figura 79) tales como la alteración del sistema inmune innato y de los epitelios de barrera y las condiciones favorecedoras del crecimiento de estos microorganismos en el sistema urotelial tales como la diabetes (presente en el 7.3% de los pacientes de la última etapa), menopausia e hipertrofia benigna prostática.¹⁴⁸

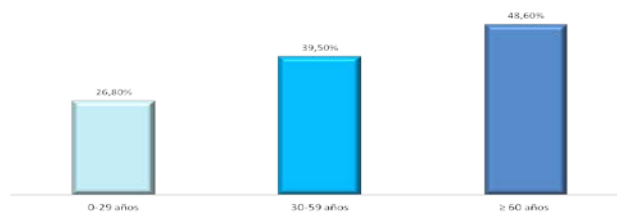
Figura 79. Probabilidad acumulada de infecciones del tracto urinario en mujeres según la edad (Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med.* 2002)



Por otro lado, los pacientes ≥ 50 años, presentan mayor probabilidad de desarrollar una infección bacteriana durante la etapa tardía del trasplante comparado con aquellos pacientes de edades

menores ($p=0.047$). En este sentido dos circunstancias pueden justificar este hallazgo. Por un lado, las alteraciones fisiológicas del sistema inmune especializado propias de la edad^{149,150}, y por otro lado la presencia en este subgrupo de pacientes de una mayor incidencia de hipogammaglobulinemia pre trasplante (Figura 80), que a su vez se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar infecciones durante la fase temprana ($p= 0.033$) y tardía ($p = 0.021$) del procedimiento.

Figura 80. Hipogammaglobulinemia pre trasplante según los diferentes grupos de edad ($p = 0.006$).



5. La implementación de medidas no farmacológicas capaces de disminuir la carga bacteriana han sido capaces de modificar la epidemiología de nuestra unidad y disminuir la mortalidad infecciosa.

Las infecciones bacterianas pueden provenir del propio paciente (endógenas) o del ambiente del que se rodea (exógenas).

Dentro de las infecciones bacterianas endógenas, estas a su vez pueden provenir fundamentalmente de la mucosa oral, del tracto gastrointestinal y de la piel. Para la prevención de las infecciones de mucosas y tubo digestivo, con un alto grado de evidencia científica³, durante muchos años se ha extendido el uso de profilaxis antibiótica. Sin embargo, el riesgo de desarrollar resistencias bacterianas¹⁵² o la capacidad de modificar la microbiota intestinal aumentando el riesgo de EICH¹⁵³ está dando lugar a evaluar de nuevo su utilidad. La disminución de las infecciones provenientes de la flora cutánea se centra en el uso de sustancias de acción local con acción bactericida como la clorhexidina¹⁵⁴ y el aumento de asepsia en la inserción y control de los

dispositivos de localización intravascular de larga duración¹⁵⁵. Las infecciones bacterianas exógenas, fundamentalmente estafilococos y enterobacterias, provienen de las personas que están en contacto con el paciente (sanitarios y no sanitarios), en los que la higiene de manos es la medida más eficaz¹⁵⁶ para la prevención en la transmisión de infecciones. Otra fuente documentada de infecciones exógenas es el ambiente, fundamentalmente del agua. El agua es un reservorio para un gran número de patógenos bacterianos, *Legionella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomona maltophilia*, *Acinetobater spp*, *Mycobacterium spp*, y hongos, y a nivel hospitalario puede contribuir a un aumento de infecciones nosocomiales. El mayor grado de exposición del paciente al agua contaminada viene fundamentalmente del agua bebida y al ducharse, bañarse o lavarse las manos. Las medidas de hipercloración o hipercalentamiento pueden no ser suficientes para eliminar dichos patógenos, ya que su eficacia puede estar disminuida en caso de que haya alteraciones estructurales en las tuberías. Los dispositivos de filtro a nivel de las salidas de agua (lavabo y ducha) son una medida adicional para el control de este tipo de microorganismos y su uso en las unidades con pacientes que presentan una mayor inmunosupresión (unidades de trasplante, cuidados intensivos, neonatología, hematología) se ha ido incrementando. De los cuatro mecanismos preventivos descritos, en todo momento se ha realizado la higiene de manos, desde el año 2000 nuestra unidad no utiliza profilaxis antibiótica profiláctica, en el año 2004 se instaura el uso de filtros de agua y en 2009 se inicia a nivel hospitalario la campaña de bacteriemia zero enfocada en una mayor asepsia en la inserción de catéteres y control en su cuidado.

El uso de filtros de agua, disminuye el número de infecciones por bacilos gram negativos no fermentadores ($p=0.042$), y se muestra como un factor protector en el análisis univariable para el desarrollo de infecciones bacterianas ($p=0.009$), con un mayor efecto sobre las infecciones por bacterias gram-negativas ($p=0.016$) que por bacterias gram-positivas (0.083). Asimismo, en nuestro análisis hemos observado que este efecto es mayor sobre las infecciones que acontecen obviamente en las fases en las que el paciente está un mayor tiempo ingresado, como son la fase precoz ($p=0.009$) y temprana ($p=0.009$), a diferencia de lo observado en la fase tardía ($p= 0.732$).

El proyecto nacional Bacteriemia Zero (BZ) está basado en un proyecto elaborado por la Universidad Johns Hopkins¹⁵⁸ y tiene como objetivo principal disminuir el número de bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales (CVC). En nuestro hospital, el proyecto inicialmente estuvo enfocado para pacientes del área de cuidados intensivos¹⁵⁹ pero posteriormente se extendió a las unidades de todo el hospital. El programa se basa en la introducción de mayores medidas de asepsia en la inserción y mantenimiento del CVC y acciones para la mejora del trabajo en equipo así como aprender de los errores mejorando así la cultura de seguridad. El protocolo BZ es más eficaz durante la fase de neutropenia del trasplante ($p < 0.0001$) que en las fases posteriores en las que la recuperación de la inmunidad innata está ya presente ($p > 0.05$) y se relaciona en el análisis univariable con una menor probabilidad de desarrollar una infección bacteriana ($p=0.013$), ya sea por bacilos gram-negativos ($p=0.015$) o bacterias gram-positivas ($p=0.013$), y el análisis multivariable demuestra como su uso disminuye significativamente el riesgo de desarrollar este tipo de infecciones con una HR de 0.7, tanto para bacterias gram-positivas como para enterobacterias, que como comentamos previamente son patógenos no sólo endógenos, sino también de transmisión exógena por parte del personal sanitario. Este mismo resultado se refleja también a nivel hospitalario en el estudio EPINE¹⁶⁰.

En nuestro estudio, tanto el uso de filtros de agua como la instauración del protocolo de BZ están muy relacionados con la disminución de la mortalidad relacionada con infección ($p < 0.0001$). En el análisis multivariable de los factores preventivos de infección, es el uso de filtros de agua el que genera una mayor protección con una HR de 0.4 ($p < 0.0001$). La explicación estaría en que los filtros de agua han disminuido dos tipos de infecciones con una gran mortalidad en el trasplante alogénico. La primera es la disminución de infecciones por bacilos gram-negativos aerobios como *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* cuya mortalidad en pacientes inmunodeprimidos puede alcanzar el 40%^{116,117}. La segunda infección con elevada mortalidad en el alo-TPH es el desarrollo de infecciones por hongos filamentosos, las cuales a pesar de instaurar un tratamiento correcto, alcanzan una mortalidad cercana al 50% en las primeras 12 semanas de infección⁴¹.

6. Las infecciones fúngicas han disminuido su incidencia y mortalidad asociada.

El 13.7% de los pacientes trasplantados que recibieron un alo-TPH desarrollaron una infección fúngica, siendo por hongos filamentosos el 10.8%. Estas cifras son similares e incluso inferiores a las descritas en la literatura reciente teniendo en cuenta que el 49.6% de los trasplantes provienen de un donante no emparentado o con disparidad HLA.^{161,162}

Las infecciones por hongos levaduriformes se mantienen estables a lo largo del tiempo con una cifra que oscila entre el 2.9% de los años 2000-2003 y 1.7% de la cuarta etapa, es decir, similar a lo reportado en el último estudio elaborado por el grupo de EORTC.¹⁶³ El 91.6% de las infecciones se presentan como una funguemia, se manifiestan fundamentalmente durante la fase precoz del trasplante y son mayoritariamente por *C. parapsilosis*. El cambio epidemiológico en las especies de candida aisladas en el alo-TPH ya es conocida¹⁶⁴ y se resume en un aumento de las infecciones por candidas del género no albicans. El estudio poblacional prospectivo sobre la candidemia en España (CANDIPOP), sitúa en los pacientes onco-hematológicos la infección por *C. parapsilosis* en segunda posición con un 21% de incidencia, sólo por detrás de las infecciones por *C. albicans* que causan el 42% de las infecciones. Aunque es cierto, que la incidencia en el aislamiento de *C. parapsilosis* de nuestra serie es elevada (83.3%) hay que señalar que ningún paciente falleció directamente por dicha infección ya que todos los pacientes respondieron satisfactoriamente al tratamiento antifúngico instaurado, azol, equinocandina o anfotericina B, siempre acompañado de la retirada inmediata del catéter.

En cuanto a las infecciones por hongos filamentosos, hay varios aspectos a destacar. El primero es una disminución progresiva de la incidencia de IFI filamentosa de los dos estadios iniciales (16.3% y 12.8%) comparado con los períodos finales del estudio (7.0% y 9.0%, $p < 0.05$ entre el período 2000-2003 y 2007-2009). Asimismo y también de acuerdo a lo publicado²³, salvo lo observado en el período 2007-2009, el 41%, 42% y 56% de las IFIs filamentosas en las etapas 2000-2003, 2004-2006 y 2010-2013 respectivamente se presentan después del día +100 de trasplante, confirmando que las infecciones fúngicas filamentosas tienden a ser cada vez de aparición más tardía. En segundo lugar, es una clara disminución de la mortalidad atribuida a la infección, de modo que en el último período sólo el 6% de los pacientes que desarrollan IFI

filamentosa fallece comparado con el 41% del primer período, $p < 0.04$ y el 58% y el 60% del segundo y tercer período respectivamente, $p < 0.005$ en ambos casos. Las causas que pueden justificar este descenso tan significativo son cuatro: las mejoras en el diagnóstico y por tanto la precocidad de tratamiento, el retraso en la aparición de la IFI filamentosa, la mejora de los tratamientos antifúngicos y la presencia de un sesgo de seguimiento. Es bien sabido que la precocidad en el diagnóstico y por tanto en el inicio del tratamiento de un proceso infeccioso, se asocia a una disminución de la mortalidad.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ En nuestro estudio, el número de infecciones probables, determinación de galactomanano asociado a cultivo en esputo/lavado bronco alveolar o signos compatibles en la prueba de imagen, es significativamente mayor en el cuarto período 82% vs 29%, 42% y 40%, $p < 0.05$. Un estudio recientemente publicado muestra como el tratamiento para la aspergillosis invasiva es más efectivo con niveles de galactomanano sérico inferiores a 1.5.¹⁶⁸ Como se ha comentado previamente, la IFI filamentosa aparece cada vez de manera más frecuente después del día +100 de trasplante, siempre asociada a la presencia de EICH crónica y en muchas ocasiones a alteraciones presentes a nivel pulmonar, fundamentalmente bronquiolitis obliterante y, característicamente desde el punto de vista clínico, se comporta con una menor agresividad comparada a aquella que aparece de forma precoz en el trasplante. La aspergillosis pulmonar es la forma más frecuente de infección fúngica en el trasplante hematopoyético, pero también afecta a otro subgrupo de pacientes entre los que se incluyen aquellos con alteraciones del parénquima pulmonar e inmunosupresión asociada (diabetes, malnutrición y corticoides inhalados y sistémicos).¹⁶⁹ En ellos, la aspergillosis pulmonar es lentamente progresiva y requiere un tratamiento antifúngico de larga evolución, de manera muy similar a lo que vemos en la fase tardía del alo-TPH. Por otro lado, la aparición de nuevos fármacos (azoles de espectro extendido, anfotericina B liposomal y equinocandinas) han permitido disminuir la mortalidad de este tipo de infecciones^{168, 170,171} y estos tratamientos están plenamente disponibles en el último período del estudio.

7. La reactivación del Citomegalovirus es más frecuente pero la mortalidad asociada ha disminuido significativamente.

El impacto que la reactivación, ó menos frecuentemente la primoinfección, por citomegalovirus (CMV) ha generado en la morbi-mortalidad asociada al procedimiento hace que ésta sea considerada la causa infecciosa más importante a vigilar a lo largo del TPH. El factor de riesgo más importante descrito tanto en la literatura¹⁷² como en nuestro estudio ($p < 0.0001$) es la diferencia serológica entre el donante y el receptor para CMV, de modo que aquellos receptores CMV seropositivos (R^+) que reciben CPH de un donante seronegativo (D^-) presentan la mayor probabilidad (60-80%) de desarrollar una reactivación vírica así como infecciones de repetición y enfermedad por CMV.

Hemos observado que la incidencia de infección por CMV se ha ido incrementando a lo largo de los años, siendo muy superior en el período 2010-2013 (40.4%) comparado con el período 2000-2003 (24%), $p = 0.004$. Este aumento, puede estar relacionado con el hecho de que la combinación (R^+/D^-) es más frecuente en los años comprendidos entre el 2010 y 2013 (28.4%) comparado con los períodos anteriores (19.2%, 19.6%, 24.1%), aunque estas diferencias no son significativas. Del mismo modo, este mismo factor pudiese justificar el aumento en el número de infecciones de repetición registradas en el último período comparado con el primero (45.8% vs 32%). Sin embargo la disparidad (R^+/D^-) no parece haber influido ni en un aumento en la incidencia de enfermedad por CMV, ya que se mantiene estable a lo largo de todo el período estudiado ($\approx 20-40\%$) y más importante aún, y a diferencia de algunos estudios recientemente publicados¹⁷³, no ha afectado a la mortalidad asociada *per se* a la infección por CMV, 11.1% en el período 2010-2013 (11.1%) vs 40% del período 2000-2003, $p = 0.003$. La disminución de la mortalidad relacionada con la neumonía por CMV en la actualidad ha sido recientemente reportada¹⁷⁴ y está íntimamente relacionada con el uso de fármacos efectivos para el tratamiento de dicha infección a partir del año 2000, ganciclovir y foscarnet. Teniendo en cuenta que nuestro estudio ha sido llevado a cabo en la era de dichos fármacos, otros factores que hemos encontrado en el análisis multivariable que pudieran justificar la disminución de la mortalidad asociada con

este virus son la disminución en el período 2010-2013 del tiempo del primer ingreso y la disminución del número de infecciones por hongos filamentosos.

En primer lugar es cierto que, aunque la duración del ingreso superior a 30 días está relacionado en nuestro estudio con la reactivación de CMV ($p=0.018$), el tiempo de estancia hospitalaria está influenciado con la patología del paciente y del número de complicaciones presentes¹⁷⁵ las cuales pudieran favorecer la aparición de dicha reactivación. Sin embargo, varios estudios recientes relacionan de manera recíproca la duración del ingreso con el desarrollo de complicaciones infecciosas bacterianas.^{176, 177} El segundo factor que pudiera influir en la disminución de la mortalidad por CMV es la disminución en el número de infecciones fúngicas filamentosas también observado en el último período. Un aspecto importante del CMV es su capacidad inmunodepresora lo que favorece la sobreinfección por patógenos oportunistas, de hecho en el año 2002, *Boeckh et al* publican un aumento muy significativo de la mortalidad relacionada con procesos infecciosos bacterianos entre aquellos pacientes que presentan una primoinfección por CMV durante el TPH comparado con los TPH en los que donante y receptor son seronegativos¹⁷⁸ y la infección fúngica invasora (IFI) está íntimamente relacionada con la reactivación de la infección por Citomegalovirus no sólo en nuestro estudio ($p=0.002$) si no también como reflejan otros estudios.^{15,178}

8. La reactivación del virus Varicela Zoster en nuestra serie es inferior a la reportada en la literatura y no parece haberse visto influida por los cambios en el procedimiento.

La reactivación del VVZ es significativamente mayor en pacientes inmunodeprimidos.¹⁷⁹ En el trasplante hematopoyético, la infección por el virus de varicela zoster (VVZ) es una causa frecuente de morbi-mortalidad con una incidencia que se incrementa progresivamente hasta llegar en algunos estudios al 50% a los 5 años de la realización del TPH.^{180,181} En nuestro estudio la probabilidad de desarrollar una infección por VVZ es inferior en la última etapa comparado con las tres primeras (5.7% vs 13.9%, 16.1% y 19.7%, $p=0.032$). Este hallazgo puede ser debido a un menor seguimiento de los pacientes, sin embargo no se puede descartar, ya que no se ha analizado en el estudio, si otros factores que se han ido modificando a lo largo del tiempo y que se conocen como factores de riesgo para el desarrollo de una infección por VVZ, como son el menor uso de radioterapia en el acondicionamiento y la enfermedad que se trasplanta¹⁸⁰⁻¹⁸² han influido

en el descenso que observamos. Asimismo, tampoco se ha evaluado el impacto que ha podido tener la duración del tratamiento profiláctico con aciclovir, factor reconocido como protector durante los primeros 12 meses de trasplante para la reactivación del VVZ.¹⁸²⁻¹⁸⁴

9. El tipo de inmunosupresión utilizada en el acondicionamiento a lo largo de las etapas evaluadas ha influido en la viruria por el virus BK.

Los dos poliomavirus humanos más relacionados con el desarrollo de complicaciones en el TPH son el virus JC y el virus BK. Aunque un estudio reciente señale que la reactivación por el virus JC en el trasplante alogénico se mantiene de forma persistente en el 12% de los pacientes, y de ellos un 10% desarrollará enfermedad en forma de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP),¹⁸⁵ lo cierto es que en nuestro trabajo sólo un paciente (0.19%) desarrolló dicha complicación. La eliminación del virus BK por orina (viruria) aparece entre el 50-100% de los pacientes que reciben un TPH, y el desarrollo de cistitis hemorrágica posterior acontece en un 5-40% de los casos. En nuestra serie hemos observado que en la última etapa, el desarrollo de cistitis hemorrágica es significativamente más frecuente que en las etapas anteriores ($p < 0.05$), y éstas están fundamentalmente producidas por el virus BK ($p < 0.003$). Este aumento en la incidencia de viruria BK en los últimos tiempos también está reportado en la literatura.^{33, 186} Las causas por las cuales en nuestra serie la incidencia de virus BK se ha incrementado a lo largo del tiempo son fundamentalmente dos. En primer lugar hay un sesgo en la determinación de la viruria, ya que esta técnica no estaba disponible dentro de las actividades del servicio de Microbiología durante los primeros años del estudio. En segundo lugar, en el análisis univariable hemos observado como éste incremento pudiera deberse a los cambios realizados en la profilaxis de EICH y en el desarrollo de EICH crónica. Estos hallazgos están acordes con lo observado en el trasplante renal, en el que varios estudios asocian la administración de ATG de conejo así como el uso de ciertos inmunosupresores como son tacrólimus y micofenolato y el tratamiento continuado con esteroides, con un incremento en el riesgo de desarrollar viremia por virus BK y nefropatía secundaria.¹⁸⁶ Es de señalar, cómo entre los dos tipos de ATG más utilizados en el TPH, el uso de ATG Fresenius se asocia con una mayor incidencia de reactivación del virus BK ($p < 0.001$) comparado con Timoglobulina ($p=0.016$). Quizás éste hallazgo tiene que ver con las diferencias que existen entre ellas en cuanto al tipo de depleción inmune que provocan, su intensidad y el

tiempo de duración. Merece la pena señalar el papel que pueden tener las quinolonas en evitar la reactivación y posterior replicación del virus a nivel urinario¹⁸⁷ y pudiera ser de interés evaluar en un estudio prospectivo el uso de estos antibióticos de manera profiláctica durante los primeros días de trasplante en aquellos pacientes en los que se utiliza ATG Fresenius dentro de la profilaxis de EICH. Otro factor de riesgo para el desarrollo de reactivación con el virus BK es la edad avanzada¹⁸⁸, sin embargo, y a pesar de que hay un aumento progresivo en la edad de los pacientes en la última etapa comparada con la primera (52 años vs 40 años, $p < 0.001$), en el análisis univariable este factor que fue analizado como variable cualitativa no parece influir en nuestra serie.

10. Las infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB) se han visto incrementadas en el último período del estudio y están muy relacionadas con el uso de ATG.

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpes virus con una alta infectividad ya que está presente en el 90% de la población.¹⁸⁹ Aunque en el trasplante hematopoyético la infección por el VEB, representada mayoritariamente en forma de reactivación, puede ser asintomática ó en más raras ocasiones puede presentarse como una afectación orgánica en forma de enteritis, hepatitis o encefalitis, lo más frecuente es que termine desarrollando un síndrome linfoproliferativo post trasplante (SLPT).¹⁹⁰

Veintidós (4.2%) de los 518 pacientes evaluados en nuestro estudio presentaron al menos una determinación positiva para VEB y 10 pacientes desarrollaron un SLPT (1.8%) lo cual está de acuerdo con la incidencia reportada en la literatura, estimada entre un 0.5% y un 17%.³¹ Sin embargo, la mayoría de las infecciones por VEB se dieron en el último período ($p = 0.006$), todos los SLPT aparecieron en el período comprendido entre los años 2010 y 2013 ($p < 0.001$), y de manera llamativa, cuando evaluamos año por año observamos que la incidencia de éstos pasó del 1.8% en el año 2010 al 16.7% en el año 2012 ($p = 0.029$). Aunque el desarrollo de EICH agudo y/o crónico y el haberse realizado un trasplante alogénico previo son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de un SLPT^{30,31,191}, en nuestro estudio no encontramos diferencias entre las cuatro etapas evaluadas para estos factores y la presencia de EICH grave no parece haber

influido sobre el aumento en la incidencia. Otro factor de riesgo es la edad del receptor^{30, 31,191} que como hemos comentado previamente, es mayor en el último período comparado con las etapas anteriores (52 años vs 40 años, 41 años y 43 años, $p \leq 0.001$). Sin embargo este factor en nuestro estudio no parece influir en el desarrollo de infección por VEB en el análisis univariable realizado. Por el contrario, y al igual que lo reportado en la literatura^{30,31,191}, en el análisis univariable el uso de un donante alternativo (procedente de cordón umbilical, el trasplante haploidéntico y el donante no emparentado con disparidad HLA), que a lo largo de los 14 años del estudio se ha ido incrementando, el 51.4% y 64.3% en la tercera y cuarta etapa respectivamente comparado con el 28.9% de los años 2000-2003 y el 40.4% de los años 2004-2006 ($p < 0.02$) es un factor de riesgo para el desarrollo de infección por VEB y SLPT ($p=0.002$). Aunque en el análisis univariable el uso de tacrólimus parece influir significativamente en el desarrollo de infecciones por VEB ($p < 0.0001$), éste es un factor confusor ya que su uso se confina en exclusividad a los donantes con disparidad HLA (familiares, no emparentados y haploidénticos). Por último, el factor de riesgo más relacionado en todos los estudios con infecciones por VEB y el desarrollo de SLPT, tanto en el trasplante hematopoyético como en el trasplante de órgano sólido, es el uso de globulina anti linfocito o ATG.^{30, 31,191} Aunque el uso de esta droga como parte de la profilaxis de la EICH fue similar en todos los períodos (18.3%, 26.6%, 18.3% y 24.2%), en el análisis univariable éste es el factor más relacionado con la aparición de infecciones por VEB ($p < 0.0001$). Es de destacar que dentro de los diferentes tipos de ATG, el uso de Timoglobulina es el que confiere una mayor probabilidad de desarrollar reactivación del VEB ($p < 0.0001$) comparado con las otras preparaciones, ATGAM ($p = 0.526$) y ATG-Fresenius ($p= 0.278$). Este hallazgo, fue descrito en el año 2003 por *Juvonen*²⁹, que a su vez confirmaba los hallazgos encontrados en un estudio previo realizado en pacientes trasplantados renales.¹⁹³ Ambos trabajos sugieren un efecto inmunosupresor diferente entre las diferentes preparaciones de ATG, e incluso dentro de ellas según la dosis utilizada.

Dada la forma de presentación tan agresiva de los SLPT y el hecho de que, de manera inquietante experimentamos un aumento progresivo en la incidencia de reacciones infusionales graves, un incremento en la incidencia de SLPT (66.7% de los pacientes que recibieron Timoglobulina entre Enero y Junio de 2012 presentaron un SLPT) y que el 100% de los pacientes

que recibieron Timoglobulina en el acondicionamiento presentaron una complicación infecciosa grave, ésta fue sustituida por ATG-Fresenius. Curiosamente cuando se sustituyó el tipo de ATG, la incidencia disminuyó hasta el 2.7% y continua disminuyendo en el momento actual.³²

Pero, ¿por qué vimos entre los años 2010 y 2012 una incidencia tan aumentada de SLPT y antes no habíamos tenido ningún caso? Evaluando la literatura, varios trabajos recogen incrementos puntuales de la incidencia de SLPT.^{29,194} En referencia a ellos, la primera cuestión iría destinada a que hubiese una menor sospecha de esta complicación y no se diagnosticasen post-mortem. La tasa de autopsias en nuestra serie, y en todos los períodos es \approx del 40%, (datos no presentados) por tanto, parece poco probable que hubiese casos no diagnosticados. La segunda pregunta iría destinada a averiguar si ha habido un cambio en la dosis de Timoglobulina utilizada en el acondicionamiento. La respuesta es no, ya que la mediana de dosis total es de 7.5 mg/kg desde el año 2004, e incluso años anteriores al 2010 se había utilizado a dosis de 8 mg/kg total en varios pacientes. Dado que el desarrollo de esta complicación está íntimamente ligado con el grado de inmunosupresión del paciente, la tercera cuestión es conocer si la potencia inmunosupresora de la Timoglobulina administrada se ha incrementado respecto a la que tenía en los años previos. Lamentablemente este estudio no pudo ser realizado, sin embargo investigando cómo se produce la Timoglobulina averiguamos que la fabricación de este fármaco biológico había sido modificado en el año 2007¹⁹⁵ y que desde Diciembre de 2009 estaba siendo vigilado a nivel mundial por las agencias de medicamentos por encontrarse en varias de las preparaciones agregados de polímeros que alteraban la preparación.¹⁹⁶ Posteriormente, desde el año 2012 (coincidiendo en el tiempo con nuestras observaciones) se han retirado del mercado internacional varios lotes de Timoglobulina.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Curiosamente siete de los ocho pacientes (87.5%) que desarrollaron un SLPT tras haber recibido Timoglobulina en el acondicionamiento habían recibido alguno de los lotes que fueron posteriormente retirados.

CONCLUSIONES

1. A pesar de realizar trasplantes más complejos y en pacientes con mayor edad y comorbilidad, hay una reducción significativa de la mortalidad por fenómenos infecciosos, independientemente de que estos sean bacterianos, fúngicos o víricos.
2. Las infecciones bacterianas siguen siendo la complicación infecciosa más frecuente. La ausencia de profilaxis antibacteriana durante la neutropenia favorece una baja incidencia de infecciones por estreptococos del grupo viridans y no aumenta la mortalidad.
3. El uso de medidas no farmacológicas ha modificado el tipo de microorganismos aislados y el ratio entre bacterias Gram-positivas y bacterias Gram-negativas.
4. La edad del receptor superior a los 50 años se asocia con un aumento en el número de infecciones bacterianas, fundamentalmente causadas por enterobacterias. En ellos, el riesgo de complicación infecciosa es más persistente en el tiempo.
5. A pesar de un incremento en la complejidad del trasplante y la necesidad de mayor inmunosupresión, la incidencia y mortalidad de las infecciones fúngicas ha disminuido progresivamente, siendo el diagnóstico precoz y la aparición de nuevos fármacos claves para este cambio.
6. A excepción de las infecciones por el virus de varicela zoster, las infecciones víricas por citomegalovirus, virus BK y virus de Epstein-Barr son cada vez más frecuentes. El tipo de donante y el uso de ATG son los factores de mayor riesgo.
7. La mortalidad relacionada con la infección por citomegalovirus ha disminuido significativamente en probable relación con la disminución de la iatrogenia asociada a los tratamientos y al mayor control de las infecciones por hongos filamentosos.

8. Los datos observados en relación con la reactivación del virus de Epstein-Barr y la incidencia no esperable de síndromes Linfoproliferativos post trasplante, hace necesario realizar un estudio retrospectivo multicéntrico a fin de confirmar dichos hallazgos.

9. El riesgo de viruria por el virus BK está aumentada en pacientes que reciben ATG y desarrollan infecciones urinarias. Dado el papel que pueden tener las quinolonas en la reactivación y replicación viral a nivel urinario, evaluaremos prospectivamente su uso durante los primeros días de trasplante en aquellos pacientes en los que se utiliza ATG.

10. En nuestro centro, la disminución de la mortalidad infecciosa asociada al alo-TPH está relacionada con técnicas de diagnóstico precoz y prevención infecciosa no farmacológica, así como una menor toxicidad del acondicionamiento y mejor selección del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walter E, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am.* 1995; 9 823–47.
2. Krüger WH, Bohlius J, Cornely OA, et al. Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology. *Ann Oncol.* 2005; 16:1381–90.
3. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15:1143–238.
4. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25:139–70.
5. Van Burik JA, Weisdorf DJ. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999; 13:1065-89.
6. Bodey GP. The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Fever and neutropenia: the early years. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63 Suppl 1:i3-13.
7. Krüger W, Rüssmann B, Kröger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner HA, Kaulfers PM, Mack D, Fuchs N, Dürken M, Kabisch H, Erttmann R, Zander AR. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation--a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23:589-97.
8. M. Rovira, J. Mensa, E.Carreras. Infections after HSCT. In: J. Apperley, E.Carreras, E. Gluckmann, T. Masszi (Ed). *The EBMT Handbook. Haematopoietic Stem Cell Transplantation.* 6th Edition. 2012. pp. 197-213.
9. G. Maschmeyer and P. Ljungman. Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. In: A. Safdar (Ed.). *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases, Current Clinical Oncology.* 1st ed. Springer Science+Business Media, LLC, 2011, pp 17-25.
10. Klastersky J. Concept of empiric therapy with antibiotic combinations: indications and limits. *Am J Med* 1986; 80:2–12.

11. Berman A, Collin, a Helen L. Leather, John R. Wingard, and Reuben Ramphal Evolution, Incidence, and Susceptibility of Bacterial Bloodstream Isolates from 519 Bone Marrow Transplant Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:947-63.
12. Bock AM, Cao Q, Ferrieri P, Young JA, Weisdorf DJ. Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:102-8.
13. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, Akova M. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014;68:321-31. 24.
14. Ramaprasad C, Pursell KJ. Infectious complications of stem cell transplantation. *Cancer Treat Res*. 2014;161:351-70.
15. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;100:4358–66.
16. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpes simplex-virus infections. *N Engl J Med*. 1981; 305:63–7.
17. A. Gratwohl, E.Carreras. Principles of conditioning. In: J. Apperley, E.Carreras, E. Gluckmann, T. Masszi (Ed). *The EBMT Handbook. Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 6th Edition. 2012. pp. 123-137.
18. N.G. Almyroudis, A. Fuller, A. Jakubowski, K. Sepkowitz, D. Jaje, T.N. Small, T.E. Kiehn, E. Pamer, G.A. Papanicolaou. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:11-17.
19. Elio Castagnola, Francesca Bagnasco, Roberto Bandettini, Ilaria Caviglia, Giuseppe Morreale, Edoardo Lanino, Stefano Giardino, Cristina Moroni, Riccardo Haupt, Maura Faraci. Role of Acute Graft-Versus-Host Disease in the Risk of Bacteremia and Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Children. Results from a Single-Center Observational Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20: 1056-1073.

20. Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1992;10(3):267-72.
21. Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non- Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. Blood. 2003;102:2768–76.
22. Sophia Koo. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. Hematol Oncol Clin N Am 2011;25:117–138
23. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby K, 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; 47:1041–1050.
24. O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003;438–72.
25. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Blood. 2009;113:5711–9.
26. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. Hematol Oncol Clin North Am. 2011;25:101-16.
27. Watson JG. Problems of infection after bone marrow transplantation. J Clin Pathol 1983; 36:683-692.
28. Micallef IN, Chanabhai M, Gascoyne RD, et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. Bone Marrow Transplant. 1998;22:981–7.
29. Juvonen E, Aalto SM, Tarkkanen J, et al. High incidence of PTLD after non-T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a consequence of intensive immunosuppressive treatment. Bone Marrow Transplant. 2003;32:97–102.
30. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Maeurer M, Ringden O, Winiarski J, Ljungman P, Remberger M, Mattsson J. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant

- lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014;99:346-52.
31. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009; 113:4992–5001.
32. Yáñez L, Bermúdez A, Insunza A, Romón I, Richard C. Unexpected outbreak of Epstein-Barr virus post-transplantation lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation conditioning with thymoglobulin. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1457-8.
33. Silva L de P, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J, Han XY, Tarrand J, Ribeiro R, Gulbis A, Shpall EJ, Jones R, Popat U, Walker JA, Petropoulos D, Chiattonne A, Stewart J, El-Zimaity M, Anderlini P, Giralt S, Champlin RE, de Lima M. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*. 2010;95:1183-90.
34. Uhm J, Hamad N, Michelis FV, Shanavas M, Kuruvilla J, Gupta V, Lipton JH, Messner HA, Seftel M, Kim DD. The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49: 1528-1534.
35. Susanne Matthes-Martin. Adenovirus infection in Allogeneic Stem Cell Transplantation. En: RA. Bowden, P. Ljungman, DR. Snyderman (Eds). *Transplant Infections*. Lippincott, Williams and Wilkins; 2010:447-459
36. Juan Gea-Banacloche. Risks and Epidemiology of Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. En: RA. Bowden, P. Ljungman, DR. Snyderman (Eds). *Transplant Infections*. Lippincott, Williams and Wilkins; 2010:53-67
37. Renaud C, Xie H, Seo S, Kuypers J, Cent A, Corey L, Leisenring W, Boeckh M, Englund JA. Mortality rates of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in hematopoietic cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1220-6.

38. Milano F, Campbell AP, Guthrie KA, Kuypers J, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood*. 2010;115: 2088-94.
39. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013;56: 258-66.
40. Grow WB, Moreb JS, Roque D, et al. Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:15–9.
41. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, Alonso CD, Dierberg KL, Nussenblatt V, Durand CM, Thompson CB, Marr KA. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2013;15: 233-42.
42. Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A; Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44: 457-62.
43. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, deWitte T, Dini G et al. European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 219–234.
44. Popplewell LL, Forman SJ. Is there an upper age limit for bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2002 Feb; 29:277-84.
45. Champlin R. Reduced intensity allogeneic hematopoietic transplantation is an established standard of care for treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:297-300.
46. IMBTR registry. <http://bloodcell.transplant.hrsa.gov>
47. Dewan SK, Zheng SB, Xia SJ, Bill K. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125:3325-31. Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections.

48. Sorror ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:237-47.
49. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, Lioure B, Bilger K, Lutun P, Marcellin L, Launoy A, Freys G, Bergerat JP, Herbrecht R. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 1;47:1176-84.
50. Mathews V, George B, Lakshmi KM, Viswabandya A, John JM, Sitaram U, Daniel D, Chandy M, Srivastava A. Impact of pretransplant splenectomy on patients with beta-thalassemia major undergoing a matched-related allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009;13:171-6.
51. Uhlin M, Norström MM, Mattsson J, Remberger M. Splenectomy prior to allogeneic hematopoietic SCT increases the risk of post-transplant lymphoproliferative disease. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Mar;49:463-4.
52. Akpek G, Pasquini MC, Logan B, Agovi MA, Lazarus HM, Marks DI, Bornhaeüser M, Ringdén O, Maziarz RT, Gupta V, Popat U, Maharaj D, Bolwell BJ, Rizzo JD, Ballen KK, Cooke KR, McCarthy PL, Ho VT. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:825-31.
53. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, Hertzberg M, Gottlieb D, Bradstock K. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:322-9.
54. Marty FM, Bryar J, Browne SK, Schwarzberg T, Ho VT, Bassett IV, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Cutler CS, Antin JH, Baden LR. Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis protects against cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort analysis. *Blood*. 2007; 110:490-500.
55. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, Meunier F, De Pauw B. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1098-103.
56. Liu Q, Lin R, Sun J, Xiao Y, Nie D, Zhang Y, Huang F, Fan Z, Zhou H, Jiang Q, Zhang F, Zhai X, Xu D, Wei Y, Song J, Li Y, Feng R. Antifungal agents for secondary prophylaxis

- based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1198-203.
57. Lukenbill J, Kalaycio M. Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leuk Res.* 2013;37:986-94.
58. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e2-16.
59. Gil L, Kozłowska-Skrzypczak M, Mol A, Poplawski D, Styczynski J, Komarnicki M. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:121-6.
60. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, Rodrigues SD, Li S, Hansen JA, Zhao LP, Aderem A, Boeckh M. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359:1766-77.
61. Grube M, Loeffler J, Mezger M, Krüger B, Echtenacher B, Hoffmann P, Edinger M, Einsele H, Andreesen R, Holler E. TLR5 stop codon polymorphism is associated with invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation. *Med Mycol.* 2013;51:818-25.
62. Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, Szabo F, Grigg A, Hughes TP, Schwarzer AP, Szer J, Tait BD, Bik To L, Bardy PG. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99:3524-9.
63. Kontoyiannis DP. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: the unfinished tale of imperfect success. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:165-73.
64. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:997-1003.
65. Platzbecker U, Bornhäuser M, Germing U, Stumpf J, Scott BL, Kröger N, Schwerdtfeger R, Böhm A, Kobbe G, Theuser C, Rabitsch W, Valent P, Sorrow ML, Ehninger G, Deeg HJ. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1217-25.

-
66. Trottier BJ, Burns LJ, DeFor TE, Cooley S, Majhail NS. Association of iron overload with allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a prospective cohort study using R2-MRI-measured liver iron content. *Blood*. 2013;122:1678-84.
67. Virtanen JM, Itälä-Remes MA, Remes KJ, Vahlberg T, Saunavaara JP, Sinisalo M, Parkkola RK. Prognostic impact of pretransplant iron overload measured with magnetic resonance imaging on severe infections in allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2013;91:85-93.
68. Armand P, Kim HT, Virtanen JM, Parkkola RK, Itälä-Remes MA, Majhail NS, Burns LJ, DeFor T, Trottier B, Platzbecker U, Antin JH, Wermke M. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome: a meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1248-51.
69. Stanzani M, Lewis RE, Fiacchini M, Ricci P, Tumietto F, Viale P, Ambretti S, Baccarani M, Cavo M, Vianelli N. A risk prediction score for invasive mold disease in patients with hematological malignancies. *PLoS One*. 2013;8:e75531.
70. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, Ibatci A, Del Bono V, Bacigalupo A, Viscoli C. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:361-70.
71. Liu QF, Fan ZP, Zhang Y, Jiang ZJ, Wang CY, Xu D, Sun J, Xiao Y, Tan H. Sequential intensified conditioning and tapering of prophylactic immunosuppressants for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1376-85.
72. Abrahamsen IW, Sømme S, Heldal D, Egeland T, Kvale D, Tjønnfjord GE. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2005;90:86-93.
73. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL; Blood and Marrow Transplant Clinical

- Trials Network. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med.* 2012;367:1487-96.
74. Parody R, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Vázquez MJ, de la Cámara R, Blazquez C, Fernández-Avilés F, Carreras E, Salavert M, Jarque I, Martín C, Martínez F, López J, Torres A, Sierra J, Sanz GF; Infectious/Non-infectious Complications Subcommittee of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:734-48.
75. Williams KM, Gress RE. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;21:579-96.
76. 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;6:171-8.
77. Kim SH, Kee SY, Lee DG, Choi SM, Park SH, Kwon JC, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Kim DW, Choi JH, Yoo JH, Lee JW, Min WS. Infectious complications following allogeneic stem cell transplantation: reduced-intensity vs. myeloablative conditioning regimens. *Transpl Infect Dis.* 2013;15:49-59.
78. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-40.
79. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis.* 2011;53:798-806.
80. Van der Velden WJ, Blijlevens NM, Feuth T, Donnelly JP. Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:55-60.
81. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer.* 1998;82:2275-81.

82. Herbers AH, de Haan AF, van der Velden WJ, Donnelly JP, Blijlevens NM. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:279-85.
83. Bergamasco MD, Garnica M, Colombo AL, Nucci M. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. *Mycoses.* 2013;56:256-63.
84. Facchini L, Martino R, Ferrari A, Piñana JL, Valcárcel D, Barba P, Granell M, Delgado J, Briones J, Sureda A, Brunet S, Sierra J. Degree of mucositis and duration of neutropenia are the major risk factors for early post-transplant febrile neutropenia and severe bacterial infections after reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol.* 2012;88:46-51.
85. Young JA. Infectious complications of acute and chronic GVHD. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;21:343-56.
86. Watson JG. Problems of infection after bone marrow transplantation. *J Clin Pathol.* 1983;36:683-92.
87. Anaissie EJ, Penzak SR, Dignani MC. The hospital water supply as a source of nosocomial infections: a plea for action. *Arch Intern Med.* 2002;162:1483-92.
88. Perkins SD, Mayfield J, Fraser V, Angenent LT. Potentially pathogenic bacteria in shower water and air of a stem cell transplant unit. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75:5363-72.
89. Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD. Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1992;80:1358-64.
90. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood.* 1996;88:4063-71.
91. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood.* 2001;97:1604-10.

92. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, Sulahian A, Gluckman E, Derouin F, Ribaud P. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis.* 2002;34:939-43.
93. Miceli MH, Graziutti ML, Woods G, Zhao W, Kocoglu MH, Barlogie B, Anaissie E. Strong correlation between serum aspergillus galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer: clinical and research implications. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1412-22.
94. Marr KA. Aspergillus galactomannan index: a surrogate end point to assess outcome of therapy? *Clin Infect Dis.* 2008;46:1423-5.
95. McCulloch E, Ramage G, Rajendran R, Lappin DF, Jones B, Warn P, Shrief R, Kirkpatrick WR, Patterson TF, Williams C. Antifungal treatment affects the laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Pathol.* 2012;65:83-6.
96. Verhoef J, Rozenberg-Arska M, Dekker AW. Prevention of bacterial and fungal infections in granulocytopenic patients. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25:1345-50.
97. Macesic N, Morrissey CO, Cheng AC, Spencer A, Peleg AY. Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients: increasing resistance over a 9-year period. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16: 887-896.
98. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, Bruno B, Gualandi F, Occhini D, di Grazia C, Frassoni F, Bacigalupo A, Viscoli C. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:47-53.
99. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845–851.
100. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055–2061.

-
101. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR 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: 1545–1552.
 102. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15:e327-40.
 103. ECIL-5. Sophia Antipolis. Sept 19-21. 2013
 104. Gea-Banacloche J, Masur H, Arns da Cunha C, Chiller T, Kirchhoff LV, Shaw P, Tomblyn M, Cordonnier C. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:489-94.
 105. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:825-8.
 106. Lee SJ, Vogelsang G, Gilman A, Weisdorf DJ, Pavletic S, Antin JH, Horowitz MM, Akpek G, Flowers ME, Couriel D, Martin PJ. A survey of diagnosis, management, and grading of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:32-9.
 107. Definitions of Infectious Diseases and Complications after Stem Cell Transplantation. A proposal from the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. 2001.
 108. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
 109. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases

- Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
110. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
111. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1997;25:551-73.
112. Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52:1–42.
113. Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R Wingard, Jo-Anne H Young, and Michael A Boeckh. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-1328.
114. Lucrecia Yáñez, Noemí Fernández, Arancha Bermúdez, Germán Pérez, Andrés Insunza, Carlos Richard, Eulogio Conde. *Blood* 2014;124:1154.
115. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363:2091-101.
116. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. Treca Ricci EM, Tumbarello M. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:200-10.
117. Tada K, Kurosawa S, Hiramoto N, Okinaka K, Ueno N, Asakura Y, Kim SW, Yamashita T, Mori SI, Heike Y, Maeshima AM, Tanosaki R, Tobinai K, Fukuda T. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic SCT recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:74-9.
118. Macesic N, Morrissey CO, Cheng AC, Spencer A, Peleg AY. Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients: increasing resistance over a 9-year period. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:887-96.

119. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:451-8.
120. López-Dupla M, Martínez JA, Vidal F, Almela M, Soriano A, Marco F, López J, Olona M, Mensa J. Previous ciprofloxacin exposure is associated with resistance to beta-lactam antibiotics in subsequent *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Am J Infect Control*. 2009;37:753-8.
121. Castagnola E, Bagnasco F, Amoroso L, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Calvillo M, Moroni C, Bandettini R, Cangemi G, Magnano GM, Buffa P, Moscatelli A, Haupt R. Role of management strategies in reducing mortality from invasive fungal disease in children with cancer or receiving hemopoietic stem cell transplant: a single center 30-year experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:233-7.
122. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, Pfaller M, Chang C, Webster K, Marr K. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48:265-73.
123. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, Hertzberg M, Gottlieb D, Bradstock K. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:322-9.
124. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25:151-69.
125. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia after Hematopoietic Cell Transplantation Due To Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis*. 2015;61:31-9
126. Simonsen KA, Reed MP, Mably MS, Zhang Y, Longo WL. Retrospective analysis of fluoroquinolone prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19:291-7.

127. Guthrie KA, Yong M, Frieze D, Corey L, Fredricks DN. The impact of a change in antibacterial prophylaxis from ceftazidime to levofloxacin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:675-81.
128. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis.* 2002;185:273-82.
129. Krüger W, Rüssmann B, Kröger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner HA, Kaulfers PM, Mack D, Fuchs N, Dürken M, Kabisch H, Erttmann R, Zander AR. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation--a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:589-97.
130. Hakki M, Riddell SR, Storek J, Carter RA, Stevens-Ayers T, Sudour P, White K, Corey L, Boeckh M. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood.* 2003;102:3060-7.
131. Cappellano P, Viscoli C, Bruzzi P, Van Lint MT, Pereira CA, Bacigalupo A. Epidemiology and risk factors for bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *New Microbiol.* 2007;30:89-99.
132. Venton G, Crocchiolo R, Fürst S, Granata A, Oudin C, Faucher C, Coso D, Bouabdallah R, Berger P, Vey N, Ladaïque P, Chabannon C, le Merlin M, Blaise D, El-Cheikh J. Risk factors of Ganciclovir-related neutropenia after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective monocentre study on 547 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:160-6.
133. Hanley PJ, Bollard CM. Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. *Viruses.* 2014;6:2242-58.
134. Loewendorf A, Benedict CA. Modulation of host innate and adaptive immune defenses by cytomegalovirus: timing is everything. *J Intern Med.* 2010;267:483-501.
135. Young JA. Infectious complications of acute and chronic GVHD. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;21:343-56.

136. Poutsika DD, Munson D, Price LL, Chan GW, Snyderman DR. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:300-7.
137. Alonso CD, Marr KA. Clostridium difficile infection among hematopoietic stem cell transplant recipients: beyond colitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:326-31.
138. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. Ninin E, Milpied N, Moreau P, André-Richet B, Morineau N, Mahé B, Vigier M, Imbert BM, Morin O, Harousseau JL, Richet H. *Clin Infect Dis.* 2001;33:41-7.
139. Gudiol C, Garcia-Vidal C, Arnan M, Sánchez-Ortega I, Patiño B, Duarte R, Carratalà J. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:824-30.
140. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1524-9.
141. Ortega M, Rovira M, Almela M, et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol.* 2005;84:40-47.
142. Therriault BL, Wilson JW, Barreto JN, Estes LL. Characterization of bacterial infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients who received prophylactic levofloxacin with either penicillin or doxycycline. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:711-8.
143. John JF Jr, Sharbaugh RJ, Bannister ER. Enterobacter cloacae: bacteremia, epidemiology, and antibiotic resistance. *Clin Infect Dis.* 1982;4:13-28.
144. Manzur A, Tubau F, Pujol M, Calatayud L, Dominguez MA, Peña C, Sora M, Gudiol F, Ariza J. Nosocomial outbreak due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacter cloacae in a cardiothoracic intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2365-9.
145. Dalben M, Varkulja G, Basso M, Krebs VL, Gibelli MA, van der Heijden I, Rossi F, Duboc G, Levin AS, Costa SF. Investigation of an outbreak of Enterobacter cloacae in a neonatal unit and review of the literature. *J Hosp Infect.* 2008;70:7-14.

146. Pestourie N, Garnier F, Barraud O, Bedu A, Ploy MC, Mounier M. Outbreak of AmpC β -lactamase-hyper-producing *Enterobacter cloacae* in a neonatal intensive care unit in a French teaching hospital. *Am J Infect Control*. 2014;42:456-8.
147. J. Calvo, M. Cano, M. Aranzamendi, E. Roman, B. Ruiz, L. Martinez-Martinez. Emergence of ESBL-Producing *Enterobacter cloacae* in a University Hospital in Northern Spain. Poster C2-105. 52 nd ICAAC 2012. San Francisco.
148. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
149. Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections. Dewan SK, Zheng SB, Xia SJ, Bill K. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:3325-31.
150. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2000;31:578-85.
151. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Risk factors for hypogammaglobulinemia after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:859-61.
152. Liu CY, Lai YC, Huang LJ, Yang YW, Chen TL, Hsiao LT, Liu JH, Gau JP, Chen PM, Tzeng CH, Chiou TJ. Impact of bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1231-9.
153. Alegre ML, Bartman C, Chong AS. Microbes and allogeneic transplantation. *Transplantation*. 2014;97:5-11.
154. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, Weinstein RA, Sepkowitz KA, Jernigan JA, Sanogo K, Wong ES. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533-42.
155. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e162-93.

-
156. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: [World Health Organization](#); 2009. ISBN-13: 978-92-4-159790-6
157. Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q, Gao XD. Removal of waterborne pathogens from liver transplant unit water taps in prevention of healthcare-associated infections: a proposal for a cost-effective, proactive infection control strategy. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:310-4.
158. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, Bander J, Kepros J, Goeschel C. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355:2725-32.
159. Alvarez-Lerma F, Oliva G, Ferrer JM, Riera A, Palomar M; Consell Assessor del Proyecto Bacteriemia Zero en Catalunya. Results of the implementation of the Bacteremia Zero project in Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc).* 2014;143 Suppl 1:11-6.
160. Estudio Epine-Epps 2013. www.humv.es/intranet
161. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, Ito J, Andes DR, Baddley JW, Brown JM, Brumble LM, Freifeld AG, Hadley S, Herwaldt LA, Kauffman CA, Knapp K, Lyon GM, Morrison VA, Papanicolaou G, Patterson TF, Perl TM, Schuster MG, Walker R, Wannemuehler KA, Wingard JR, Chiller TM, Pappas PG. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091-100.
162. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, Pecoraro C, Guidi S, Iori AP, Montante B, Chiusolo P, Lanino E, Carella AM, Zucchetti E, Bruno B, Irrera G, Patriarca F, Baronciani D, Musso M, Prete A, Risitano AM, Russo D, Mordini N, Pastore D, Vacca A, Onida F, Falcioni S, Pisapia G, Milone G, Vallisa D, Olivieri A, Bonini A, Castagnola E, Sica S, Majolino I, Bosi A, Busca A, Arcese W, Bandini G, Bacigalupo A, Rambaldi A, Locasciulli A. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:872-80.

163. Cornely OA, Gachot B, Akan H, Bassetti M, Uzun O, Kibbler C, Marchetti O, de Burghgraeve P, Ramadan S, Pylkkanen L, Ameje L, Paesmans M, Donnelly JP; EORTC Infectious Diseases Group. Epidemiology and Outcome of Fungemia in a Cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 324-31.
164. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis*. 2000;181:309-16.
165. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640-5.
166. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:25-31.
167. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:503-9.
168. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, Heinz WJ, Jagannatha S, Koh LP, Kontoyiannis DP, Lee DG, Nucci M, Pappas PG, Slavin MA, Queiroz-Telles F, Selleslag D, Walsh TJ, Wingard JR, Maertens JA. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81-9.
169. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009;360:1870-84.
170. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R; AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44(10):1289-97.

-
171. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):408-15.
172. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25:151-69.
173. Au BK, Gooley TA, Armand P, Fang M, Madtes DK, Sorror ML, Boeckh MJ, Gibson CJ, Deeg HJ, Storb R, Appelbaum FR, Chien JW, Martin PJ. Reevaluation of the pretransplant assessment of mortality score after allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:848-54.
174. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis.* 2015;61:31-9.
175. Kuwabara K, Imanaka Y, Matsuda S, Fushimi K, Hashimoto H, Ishikawa KB, Horiguchi H, Hayashida K, Fujimori K. The association of the number of comorbidities and complications with length of stay, hospital mortality and LOS high outlier, based on administrative data. *Environ Health Prev Med.* 2008;13:130-7.
176. Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 4:41-8.
177. Van Kleef E, Green N, Goldenberg SD, Robotham JV, Cookson B, Jit M, Edmunds WJ, Deeny SR. Excess length of stay and mortality due to *Clostridium difficile* infection: a multi-state modelling approach. *J Hosp Infect.* 2014 Dec;88(4):213-7.
178. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell

-
- transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis.* 2002;185:273-82.
179. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection.* 2014;42:325-34.
180. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J, Snyderman DR. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:44-9.
181. Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grigg A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25:657-64.
182. Kim DH, Messner H, Minden M, Gupta V, Kuruvilla J, Wright J, Lipton J. Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Transpl Infect Dis.* 2008;10:90-8.
183. Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, Mackinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:1065-9.
184. Erard V, Guthrie KA, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood.* 2007;110:3071-7.
185. Wittmann T, Horowitz N, Benyamini N, Henig I, Zuckerman T, Rowe JM, Kra-Oz Z, Szwarcwort Cohen M, Oren I, Avivi I. JC polyomavirus reactivation is common following allogeneic stem cell transplantation and its preemptive detection may prevent lethal complications. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50: 984-91.
186. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009;48:772-86.
187. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, Liang R, Lie AK, Kwong YL. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005;40:528-37.

-
188. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infect.* 2014 Jan;68 Suppl 1:S2-8.
189. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481-92.
190. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:383-92.
191. Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:163-7.
192. Juvonen E, Aalto SM, Tarkkanen J, Volin L, Mattila PS, Knuutila S, Ruutu T, Hedman K. High incidence of PTLN after non-T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a consequence of intensive immunosuppressive treatment. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:97-102.
193. Gaber AO, First MR, Tesi RJ et al. Results of the double blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 29–37.
194. Hoegh-Petersen M(1), Goodyear D, Geddes MN, Liu S, Ugarte-Torres A, Liu Y, Walker JT, Fonseca K, Daly A, Duggan P, Stewart D, Russell JA, Storek J. High incidence of post transplant lymphoproliferative disorder after antithymocyte globulin-based conditioning and ineffective prediction by day 28 EBV-specific T lymphocyte counts. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1104-12.
195. Thymoglobuline (Anti-thymocyte globulin (rabbit), rATG). PL 12375/0021. UKPAR. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. En: <http://www.mhra.gov.uk/public-assessment-reports>
196. Alerta Farmacéutica R_30/2012 (3 de agosto de 2012). En: <http://www.aemps.gob.es>
197. Thymoglobulin safety alerts, warning letters, and recalls. En: <http://www.fda.gov>
198. Thymoglobuline. Retrait de lots. En: <http://ansm.sante.fr>

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. *Acondicionamientos utilizados en el HUMV según el tipo de patología.*

Tabla 2. *Graduación y clasificación de la EICH aguda cutánea, digestiva y hepática según criterios clínico*

Tabla 3. *Diagnóstico y extensión de la EICH crónica.*

Tabla 4. *Clasificación de las infecciones fúngicas según la EORTC.*

Tabla 5. *Características clínicas de los 518 alo-TPH.*

Tabla 6. *Características del procedimiento de los 518 alo-TPH.*

Tabla 7. *Factores de riesgo infeccioso de los 518 alo-TPH.*

Tabla 8. *Distribución de los 1070 aislamientos bacterianos.*

Tabla 9. *Características de las 71 infecciones fúngicas según tipo de aislamiento y técnica diagnóstica.*

Tabla 10. *Infecciones víricas en 291 alo-TPH.*

Tabla 11. *Características clínicas de los 518 alo-TPH en las diferentes etapas estudiadas.*

Tabla 12. *Características del trasplante de los 518 alo-TPH en las diferentes etapas estudiadas.*

Tabla 13. *Características de los factores de riesgo infeccioso de los 518 alo-TPH de acuerdo con los períodos analizados.*

Tabla 14. *Aislamientos bacterianos y ratio GP/GN durante la fase precoz.*

Tabla 15. *Tabla comparativa según el desarrollo de fiebre neutropénica (FN) en los diferentes períodos estudiados.*

Tabla 16. *Tabla comparativa según el número de trasplante que desarrolla infección bacteriana durante la fase precoz de trasplante.*

Tabla 17. *Tabla comparativa según el tipo de aislamiento bacteriano por trasplante durante la fase precoz de trasplante.*

Tabla 18. *Aislamientos bacterianos y ratio GP/GN durante la fase temprana del trasplante.*

Tabla 19. *Tabla comparativa según el número de trasplantes que desarrollan infección bacteriana durante la fase temprana de trasplante.*

Tabla 20. *Tabla comparativa según el tipo de aislamiento bacteriano por trasplante durante la fase post-prendimiento de trasplante.*

Tabla 21. *Aislamientos bacterianos y ratio GP/GN durante la fase tardía.*

Tabla 22. *Tabla comparativa según el número de trasplante que desarrolla infección bacteriana durante la fase tardía de trasplante.*

Tabla 23. *Tabla comparativa según el tipo de aislamiento bacteriano por trasplante durante la fase tardía de trasplante.*

Tabla 24. *Tabla comparativa de las infecciones por hongos levaduriformes en las cuatro etapas analizadas.*

Tabla 25. *Tabla comparativa de las infecciones por hongos filamentosos en las cuatro etapas analizadas.*

Tabla 26. *Diferencias de la infección/enfermedad por CMV según las cuatro etapas del estudio.*

Tabla 27. *Diferencias de la infección por VVZV según las cuatro etapas del estudio.*

Tabla 28. *Diferencias de la infección por Virus JC/BK según las cuatro etapas del estudio*

Tabla 29. *Características de los Síndrome Linfoproliferativos post trasplante (SLPT).*

Tabla 30. *Análisis univariable de los factores que se han modificado a lo largo de los cuatro períodos analizados y el desarrollo posterior de infecciones bacterianas.*

Tabla 31. *Análisis multivariable de Cox para evaluar la probabilidad de una infección bacteriana.*

Tabla 32. *Análisis multivariable de Cox para evaluar la probabilidad de infecciones por bacterias Gram-negativas*

Tabla 33. *Análisis multivariable de Cox para analizar la probabilidad de infecciones por enterobacterias*

Tabla 34. *Análisis multivariable de Cox para valorar la probabilidad de infecciones por BGN no fermentadores*

Tabla 35. *Análisis univariable de factores relacionados con el desarrollo de infecciones bacterianas según la fase de riesgo.*

Tabla 36. *Análisis multivariable de Cox para valorar la probabilidad de infecciones bacterianas en la fase precoz del alo-TPH*

Tabla 37. *Análisis multivariable de Cox para evaluar la posibilidad de desarrollar cualquier infección bacteriana durante la fase temprana del alo-TPH.*

Tabla 38. *Análisis multivariable de Cox para analizar la probabilidad de presentar cualquier infección bacteriana durante la fase tardía del alo-TPH*

Tabla 39. *Análisis univariable de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos filamentosos.*

Tabla 40. *Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos y riesgo asociado para infección por hongo filamentoso según la fase precoz de trasplante del alo-TPH.*

Tabla 41. *Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos y riesgo asociado para infección por hongo filamentoso según la fase temprana de trasplante del alo-TPH.*

Tabla 42. *Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos y riesgo asociado para infección por hongo filamentoso según la fase tardía de trasplante del alo-TPH.*

Tabla 43. *Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por Citomegalovirus, Virus Varicela Zoster, Virus de Epstein-Barr y virus JC-BK.*

Tabla 44. *Análisis univariable de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por citomegalovirus de repetición y enfermedad citomegálica.*

Tabla 44. *Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de reactivación/Primoinfección citomegálica y enfermedad por virus CMV.*

Tabla 45. *Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de infección de repetición por virus CMV.*

Tabla 46. *Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de infección por virus VEB.*

Tabla 47. *Análisis multivariable de factores de riesgo para el desarrollo de viruria por el virus JC/BK.*

Tabla 48. *Análisis univariable. Probabilidad de mortalidad relacionada con el trasplante y con el desarrollo de complicaciones infecciosas según factores dependientes del paciente, del procedimiento y relacionados directamente con complicaciones infecciosas*

Tabla 49. *Análisis multivariable de los factores dependientes del paciente capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.*

Tabla 50. *Análisis multivariable de factores dependientes del procedimiento capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.*

Tabla 51. *Análisis multivariable de factores dependientes de las complicaciones de trasplante capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.*

Tabla 52. Análisis multivariable de factores dependientes del control de transmisión infecciosa capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

Tabla 53. Análisis multivariable de factores dependientes del procedimiento capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

Tabla 54. Análisis multivariable de factores capaces de influir sobre la mortalidad secundaria a infección.

.....

Figura 1. Fases de riesgo infeccioso en el alo-TPH.

Figura 2. Factores de riesgo infeccioso en el Alo-TPH (modificado de C. Mackall BMT 2009)

Figura 3. Evolución de los trasplantes según edad del paciente (IBMTR)

Figura 4. Reactivación de CMV según serología del donante y el receptor (Marty FM. Blood 2007)

Figura 5. Asociación de los niveles de ferritina pretrasplante y el índice de comorbilidad ($p=0.01$).

Figura 6. Correlación de compatibilidad HLA y desarrollo de EICH.

Figura 7. Recuperación inmunológica post trasplante. Adaptado de: Kirsten M. Williams. Best Pract Res Clin Haematol. 2008; 21: 579–596.

Figura 8. Porcentaje del total de aislamientos bacterianos

Figura 9. Distribución de los aislamientos de Bacterias Gram-Positivas

Figura 10. Distribución de los aislamientos de Bacterias Gram-Negativas

Figura 11. Distribución de los focos infecciosos en el primer y segundo episodio de FN.

Figura 12. Tratamiento antibiótico y antifúngico (rojo) utilizado en el primer episodio de FN.

Figura 13. Probabilidad de infección bacteriana en la fase temprana según el grado de EICH aguda (a) y el desarrollo de infección/enfermedad por CMV (b) y en la fase tardía de trasplante según el grado de EICH crónica (c) y el desarrollo de infección/enfermedad por CMV (d).

Figura 14. Distribución de las infecciones fúngicas.

Figura 15. Distribución de las infecciones fúngicas probadas.

Figura 16. Distribución de las infecciones fúngicas probables.

Figura 17. Mortalidad relacionada con el trasplante (a) y mortalidad relacionada con complicaciones infecciosas (b) entre las diferentes etapas del estudio.

Figura 18. Probabilidad de infección bacteriana (a) y mortalidad relacionada con las infecciones bacterianas (b)

Figura 19. *Media de aislamientos por pacientes dividido por etapas.*

Figura 20. *Evolución de las infecciones bacterianas más frecuentes*

Figura 21. *Media de aislamientos bacterianos por trasplante durante la fase precoz.*

Figura 22. *Porcentaje de infecciones bacterianas durante la fase precoz del trasplante según los diferentes microorganismos analizados.*

Figura 23. *Media de aislamientos bacterianos por trasplante durante la fase temprana del trasplante.*

Figura 24. *Porcentaje de infecciones bacterianas durante la fase temprana del trasplante según los diferentes microorganismos analizados.*

Figura 25. *Media de aislamientos bacterianos por trasplantes durante la fase tardía.*

Figura 26. *Porcentaje de infecciones bacterianas durante la fase tardía del trasplante según los diferentes microorganismos analizados.*

Figura 27. *Probabilidad de infección fúngica (a) y mortalidad relacionada con las infecciones fúngicas (b)*

Figura 28. *Evolución de la edad y de los tipos de alo-TPH según las cuatro etapas analizadas.*

Figura 29. *Distribución de las infecciones por hongos levaduriformes según la etapa estudiada.*

Figura 30. *Distribución de las infecciones por hongos filamentosos según las etapas del estudio.*

Figura 31. *IFI probada/probable por hongos filamentosos según las cuatro etapas del estudio.*

Figura 32. *IFI probada/probable por hongos filamentosos antes del día +100.*

Figura 33. *Probabilidad de infección por virus (a) y mortalidad secundaria a infección vírica (b)*

Figura 34. *Probabilidad de infección por CMV en las cuatro etapas del estudio.*

Figura 35. *Incidencia de infección/enfermedad y mortalidad por CMV según las cuatro etapas analizadas.*

Figura 36. *Probabilidad de infección por VVZ según las cuatro etapas del estudio.*

Figura 37. *Probabilidad de infección localizada y diseminada por VVZ según las cuatro etapas del estudio*

Figura 38. *Diagnóstico de la cistitis hemorrágica y presencia del virus JC/BK en orina.*

Figura 39. *Número de Alo-TPH, uso de ATG e incidencia de SLPT según la etapa de trasplante*

Figura 40. *Incidencia de SLPT con Timoglobulina y ATG-Fresenius.*

Figura 41. *Supervivencia Global según los últimos 18 meses del estudio y el tipo de ATG*

Figura 42. Frecuencias de pacientes tratados con ATG (Timoglobulina o ATG-Fresenius) e incidencia de SLPT entre los años 2010 y 2013

Figura 43a. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de cualquier infección bacteriana según el uso de la NPT. **b.** Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por Bacterias Gram-negativas según el uso de la NPT. **c.** Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por Bacterias Gram-positivas según el uso de la NPT.

Figura 44a y 44b. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección bacteriana según la presencia de neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$) y prolongada ≥ 6 días) (a) y según el uso de G-CSF (b).

Figura 44c y 44d. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Negativas según la presencia de neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$) y prolongada ≥ 6 días) (c) y el uso de G-CSF (d).

Figura 44e y 44f. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Positivas según la presencia de neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$) y prolongada ≥ 6 días) (e) y el uso de G-CSF (f).

Figura 45. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Negativas según el uso de filtros de agua (a) y la presencia de mucositis grave (b).

Figura 46. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Positivas según la presencia de un ambiente protegido (a) y el tratamiento del CMV con valganciclovir (b).

Figura 47. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-Negativas (a) y Gram-Positivas (b) a partir del uso de protocolo de bacteriemia zero.

Figura 48. Probabilidad de desarrollo de infección por bacterias Gram-negativas (a) y Gram-positivas (b) según la duración del ingreso hospitalario inicial.

Figura 49. Análisis de Kaplan-Meier. Probabilidad de desarrollo de cualquier infección bacteriana ajustado por los factores de riesgo anteriores (Tabla 31)

Figura 50. Infección por enterobacterias según la edad del paciente en el momento del TPH

Figura 51. Diagrama de barras de error para representar la diferencia observada en el análisis univariable en el desarrollo de infecciones por BGN no fermentadores según el uso de filtros de agua (PAL-aquasafe®) en las unidades de aislamiento ($p=0.042$)

Figura 52. Análisis de Kaplan-Meier. a) De arriba a abajo probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la etapa en la que se realizó el alo-TPH. b) Probabilidad de infección bacteriana según el desarrollo de EICH agudo grave (fase temprana) o EICH agudo extenso (fase tardía).

Figura 53a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según el desarrollo de mucositis (a,b,c) y el uso de la NPT (d,e,f).

Figura 54a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la duración de la neutropenia (a,b,c) y el uso de G-CSF (d,e,f).

Figura 55a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la utilización de valganciclovir (a,b,c) y la monitorización del galactomanano (d,e,f).

Figura 56a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la utilización de filtros de agua (a,b,c) y el uso del protocolo de bacteriemia zero (d,e,f).

Figura 57a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según la edad en la realización del TPH (a,b,c) y la presencia pre trasplante de hipogammaglobulinemia (d,e,f).

Figura 58a-f. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según el tipo de donante (a,b,c) y del estatus de la enfermedad al trasplante (d,e,f).

Figura 59a-f. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según el tipo de inmunosupresión utilizada en el trasplante, Micofenolato (a,b,c) e inhibidor de calcineurina (d,e,f).

Figura 60a-c. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección bacteriana en la fase precoz, temprana y tardía de trasplante según el tiempo de duración del primer ingreso.

Figura 61a-c. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección fúngica filamentosa según el tiempo de ingreso inicial (a) y el desarrollo de EICH aguda (b) y crónica (c).

Figura 62. Análisis de Kaplan-Meier. De arriba a abajo y de izquierda a derecha, probabilidad de infección fúngica filamentosa según medidas preventivas y de diagnóstico precoz.

Figura 63. Probabilidad de infección/enfermedad CMV según el tipo de donante.

Figura 64. Probabilidad de infección/enfermedad CMV según el desarrollo de IFI.

Figura 65. Probabilidad de infección/enfermedad CMV según las serologías del paciente y el donante.

Figura 66. Probabilidad de recidiva CMV según las serologías del paciente y el donante.

Figura 67. Probabilidad de enfermedad CMV según el desarrollo de Infección Fúngica invasora.

Figura 68. Probabilidad de enfermedad CMV según las serologías del paciente y el donante.

Figura 69. Probabilidad de infección por VVZ según la etapa del alo-TPH.

Figura 70. Probabilidad de infección por VVZ según el tipo de inhibidor de calcineuria utilizado.

Figura 71. Probabilidad de infección por VEB según la etapa del alo-TPH

Figura 72. Probabilidad de infección por VEB según uso de ATG (a) y tipo de ATG, ATGAM (b), Timoglobulina (c) y ATG-Fresenius (d).

Figura 73. Probabilidad de infección por VEB según el tipo de donante

Figura 74. Probabilidad de infección por VEB según el tipo de inhibidor de la calcineurina

Figura 75. Probabilidad de infección por Virus JC/BK según la etapa de trasplante.

Figura 76. Probabilidad de infección por Virus JC/BK según el tipo de donante.

Figura 77. Probabilidad de infección por Virus JC/BK según la administración de ATG y el tipo.

Figura 78. Probabilidad de infección por Virus JC/BK según el desarrollo de mucositis grave (a), el desarrollo de infección por hongos filamentosos (b), el uso de micofenolato (c) y el desarrollo de EICH crónico extenso (d).

Figura 79. Probabilidad acumulada de infecciones del tracto urinario en mujeres según la edad (Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J ed 2002)

Figura 80. Hipogammaglobulinemia pretrasplante según los diferentes grupos de edad ($p = 0.006$).

