



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**PERFIL ANTIMICROBIANO Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-
EPIDEMIOLOGICA DE LAS INFECCIONES DEL TORRENTE
SANGUÍNEO EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SOLCA-GUAYAQUIL,
FEBRERO 2009-NOVIEMBRE 2018**

TÍTULO ACADÉMICO:

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARTIN NICOLAS GARCIA PAZ

TUTOR: WASHINGTON ALEMAN ESPINOZA

SAMBORONDON, SEPTIEMBRE 2020

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 23 de mayo del 2019

Yo **Washington Alemán Espinoza**, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "**PERFIL ANTIMICROBIANO Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SOLCA-GUAYAQUIL**" presentado por el alumno **Martin Garcia Paz** egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.



Dr. Washington Alemán Espinoza

Reg. Médico #

Dr. Washington Alemán E.
CLINICO INFECTOLOGO
Reg. Sant. 1988
MSP Libro VI Folio 450 N° 2811

DEDICATORIA Y RECONOCIMIENTOS

Dedico este trabajo de investigación a Raquel Paz Iglesias y Carlos García Cruz, inspiración diaria de superación personal al igual que excelentes consejeros en los momentos de incertidumbre.

Extiendo mi más sincera gratitud a Dios y mi familia por su apoyo constante e incondicional presencia, sin la cual no concibo la realización a cabalidad de ningún proyecto en mi vida.

Me gustaría expresar además mi agradecimiento a la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, por ser la *alma mater* donde además de prepararme profesionalmente, pude relacionarme con docentes y futuros colegas que significaron para mí fuente constante de motivación a ser más para servir mejor.

Finalmente, no puedo dejar de mencionar a las personas cuya asistencia marcó un hito en la finalización de esta tesis: al doctor Washington Alemán por su valioso aporte como guía, a la doctora Bella Maldonado por la confianza depositada en mí para llevar a cabo esta investigación y a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer Guayaquil por permitirme realizar en su prestigiosa institución este trabajo, el cual guardo la esperanza pueda contribuir a mejorar la atención de esos admirables seres humanos como son los pacientes que sufren de cáncer.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES	3
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
1.3 JUSTIFICACIÓN	7
1.4 OBJETIVOS	9
1.4.1 Objetivo general	9
1.4.2 Objetivos específicos.....	10
1.5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	11
2.1 GENERALIDADES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICO	11
2.1.1 Tipos y origen de células progenitoras hematopoyéticas...	11
2.1.2 Régimen de acondicionamiento.....	13
2.1.3 Cuidados post-TPH	15
2.2 INFECCIONES EN RECEPTORES DE TPH	16
2.2.1 Factores de riesgo para desarrollo de infección	17
2.2.2 Períodos de infección	19
2.2.3 Infecciones del torrente sanguíneo	21
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	23
3.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	23
3.1.1 Tipo de investigación.....	23
3.1.2 Lugar	23
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	23
3.2.1 Criterios de inclusión	24

3.2.2 Criterio de exclusión	24
3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	24
3.4 DESCRIPCIÓN DE FUENTES DE INFORMACIÓN Y HERRAMIENTAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
3.4.1 Fuentes de información	29
3.4.2 Base de datos de UTMO	30
3.4.3 Proceso para identificación bacteriana y del perfil antimicrobiano	30
3.4.4 Base de datos de programa de control de infecciones	33
3.4.5 Historia clínica de los pacientes / Hoja de prescripción	34
3.5 PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	34
3.6 RECURSOS DE LA INVESTIGACIÓN	36
3.6.1 Humanos.....	36
3.6.2 Materiales.....	36
3.7 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	36
3.8 CRONOGRAMA DE PROGRAMACIÓN	38
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	39
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76
ANEXOS	84
ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	84
ANEXO 2: TABLA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS DE ANTIBIOGRAMA DE BACTERIAS GRAM-POSITIVAS.....	85
ANEXO 3: TABLA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS DE ANTIBIOGRAMA DE BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS	86
ANEXO 4: CARTA DE APROBACIÓN DE SOLCA-GUAYAQUIL ...	87
ANEXO 5: REPORTE DE ORIGINALIDAD SAFE ASSIGN.....	88

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales características clínicas y demográficas de los pacientes con trasplante de médula ósea.	39
Tabla 2. Principales características clínicas y demográficas de los pacientes con trasplante de médula ósea estratificados por grupo etario.	41
Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de los principales diagnósticos primarios, estratificado por edad.	45
tabla 4. Frecuencia y porcentaje de los regímenes de acondicionamiento utilizados, estratificados por edad.	47
tabla 5. Frecuencia y porcentaje de microorganismos aislados en los pacientes con infecciones de torrente sanguíneo, estratificado por edad..	48
tabla 6. Frecuencia y porcentaje de los focos infecciosos identificados en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, estratificado por edad..	53
tabla 7. Perfil antimicrobiano de las BGN aisladas en los pacientes receptores de TPH.	56
tabla 8. Perfil antimicrobiano de las BGP aisladas en los pacientes receptores de TPH.....	64
tabla 9. Frecuencia y porcentaje de microorganismos resistentes aislados en los pacientes con infecciones de torrente sanguíneo.....	67
Tabla 10. Análisis univariado de la asociación entre las principales características clínico-epidemiológicas con la presencia de ITS en pacientes receptores de TPH.	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la población de estudio	39
Figura 2. Histograma con la distribución de edad	40
Figura 3. Diagrama de cajas con el promedio de días libres hasta la infección con la desviación estándar	44
Figura 4. Gráfico de barras con los porcentajes de las quimioterapias de acondicionamiento.....	46
Figura 5. Gráfico de barras de la distribución de sepsis entre los grupos de infección del torrente sanguíneo	51
Figura 6. Esquema de distribución de los pacientes que murieron dentro de la población que desarrolló ITS.....	71

RESUMEN

Las infecciones del torrente sanguíneo son una de las principales complicaciones en individuos que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el presente estudio se busca establecer el perfil antimicrobiano y determinar las características clínico-epidemiológicas de estas infecciones en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) de SOLCA-Guayaquil. Es un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal realizado durante el periodo Febrero-2009 a Noviembre-2018. Se recolectaron datos clínico-epidemiológicos mediante una ficha clínica, al igual que los reportes de antibiograma de los pacientes que presentaron infección del torrente sanguíneo. Los datos obtenidos se analizaron con el software estadístico SPSS, aplicando medidas de porcentaje, frecuencia y relación por Test Chi-cuadrado y U Mann Whitney. Dentro de los resultados se encontró una prevalencia de infección del torrente sanguíneo de 24,3%. El principal foco infeccioso identificado fue el catéter venoso central (45,1%) y las bacterias gram-negativas fueron los agentes etiológicos más frecuentes (68,5%), seguidos por bacterias gram-positivas (29,5%) y hongos (2,0%). *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más comúnmente aislado en hemocultivos (19,6%). Se reportan 6 bacterias que pertenecieron al grupo MDRO (organismos multidrogo-resistentes), 1 CRE y 5 MRSA. Existió una relación estadísticamente significativa entre la presencia de mucositis y la de ITS ($p=0.021$). Se recomienda aprovechar los resultados del perfil antimicrobiano presentados en este trabajo de investigación para contribuir al desarrollo de un continuo programa de vigilancia local de las infecciones en la UTMO que contribuya a la administración adecuada de antimicrobianos (Stewardship).

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un término genérico que denomina a una serie de diversos procesos terapéuticos con el potencial de salvar vidas en pacientes que sufren patologías onco-hematológicas. En última instancia el objetivo del TPH es donar progenitores hematopoyéticos a un receptor. En el caso del TPH alogénico, estos progenitores hematopoyéticos son recolectados de la médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical de un donante sano compatible, mientras que en el caso del TPH autólogo, los progenitores son recolectados de la médula ósea o sangre periférica del mismo paciente que los recibe.¹

Se ha demostrado que el proceso terapéutico para recibir un TPH predispone a una fragilidad fisiológica importante.² Esta realidad es consecuencia de los tratamientos inmunosupresores de alta intensidad que forman parte del procedimiento y que buscan lograr una correcta integración del injerto, los progenitores hematopoyéticos, al receptor y evitar la aparición de enfermedad injerto contra huésped (EICH). Los regímenes de acondicionamiento y la terapia post-trasplante generan una depleción inmune severa de considerable duración. Consecuentemente los pacientes receptores de TPH son vulnerables a complicaciones infecciosas, las cuales suelen aparecer temprano en el periodo post-trasplante.³

A pesar de los avances en la medicina de trasplante, como la aplicación de antibióticos profilácticos, regímenes de acondicionamiento con intensidad reducida y mejoramiento de la terapia se sostén, las infecciones bacterianas son actualmente el principal reto en el cuidado de pacientes que han recibido TPH.^{4 5} La incidencia de infecciones bacterianas varía

entre un 20 a 40% en centros de trasplante de América y Europa. Suponen una de las principales causas de morbilidad intra-hospitalaria y se han descrito como la causa de muerte en 20% de los pacientes que reciben TPH.⁶

El tipo de infección bacteriana más predominante en pacientes con neutropenia es la infección del torrente sanguíneo (ITS), también descrita como bacteriemia. Las principales fuentes de infección incluyen la colocación de catéter venoso central y translocación bacteriana de flora microbiana oral o intestinal.⁷ En la población de pacientes receptores de TPH las ITS suponen uno de los desafíos de más difícil manejo y consecuentemente una importante causa de morbi-mortalidad.⁸ La presente tesis propone un diseño transversal y analítico para determinar el comportamiento de las ITS en pacientes receptores de TPH de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) en SOLCA-Guayaquil, centro de referencia para la realización de este procedimiento terapéutico en el país. A través del estudio de los aspectos clínicos y epidemiológicos al igual que de los patrones de resistencia a antibióticos que estas infecciones presentan, se busca mejorar de manera integral su manejo.

CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES

1.1 Antecedentes

La Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) recolecta y analiza información de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) alrededor del mundo, incluyendo a 19 organizaciones que se distribuyen en más de 70 países. De acuerdo con sus datos se reporta que actualmente más de 50,000 pacientes a nivel mundial son trasplantados anualmente, con una frecuencia que va en aumento. La distribución mundial aproximada es de 50% en Europa, 28% en América, 19% en la región Asia Pacífico y 3% en el Mediterráneo Este. En un consenso, la WBMT determinó que para diciembre del 2012 se habían realizado ya aproximadamente 1 millón de TPH.⁹

El último reporte del Instituto Nacional de Donación y Trasplante de órganos, tejidos y células del Ecuador (INDOT) fue presentado en el 2014. En él se demostró un aumento progresivo en la cantidad de TPH realizados anualmente en este país, de 5 en el 2007 a 34 en el 2014.¹⁰

Desde junio 2006, en SOLCA Guayaquil se mantiene la única unidad activa de trasplantes de la ciudad. Hasta junio 2017 habían registrados 176 TPH: 78 autólogos, 78 alogénicos y los restantes con células obtenidas de cordón umbilical.¹¹

El TPH resulta en muchas ocasiones la única alternativa terapéutica con posibilidad de curación en una serie de patologías hematológicas, inmunológicas y oncológicas.¹ El procedimiento sin embargo involucra un alto riesgo de complicaciones en los individuos que se someten al mismo.

Una de las principales complicaciones suponen las infecciones del torrente sanguíneo, que conllevan un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes que reciben un TPH.^{2,7}

Un estudio realizado en el Hospital Clinic de Barcelona recogió 796 pacientes sometidos a TPH de enero 1991 a diciembre del 2000, e identificó una incidencia total de ITS de 41%.¹² Otro estudio realizado en el Hospital Universitario Karolinska de Estocolmo estudió 521 pacientes sometidos a TPH en un periodo de tiempo desde el 2001 hasta el 2008, encontrando una incidencia de 21% de pacientes que desarrollaron al menos un episodio de ITS.¹³ En el Hospital Rui Jin de Shangai se realizó un estudio similar y se analizó la información de 348 pacientes del periodo de tiempo 2008 a 2014, obteniéndose como resultado que 22.5% de pacientes tuvieron al menos un caso de ITS documentado.¹⁴

En Latinoamérica el Hospital Das Clínica de Brasil realizó un estudio parecido que incluyó a 743 pacientes sometidos a TPH desde enero 2005 a diciembre 2008, donde se evidenció que 19.6% tuvieron al menos un episodio de ITS.⁴ El Hospital Universitario de Córdoba en Argentina por su parte encontró un 16% de hemocultivos positivos en 73 pacientes estudiados en el periodo de tiempo de 2009 a 2015.¹⁵

Para tratar de caracterizar estas infecciones, los trabajos de investigación han orientado su enfoque hacia la identificación microbiológica, clínica y epidemiológica de esta complicación. De esta manera se ha evidenciado que existen factores de riesgo generales para desarrollar este tipo de infecciones en estos pacientes. Entre ellos destacan los que respectan al cuidado del paciente, como mantenimiento de un

catéter central por largo tiempo; o aquellos que afectan directamente la inmunidad, como la neutropenia y el daño de las barreras mucosas inducida por los intensos tratamientos inmunosupresores.^{13,16} Variables también investigadas incluyen el desarrollo de EICH y el régimen de acondicionamiento que haya recibido el paciente, entre otros. Así también estos estudios reportan las bacterias más frecuentemente aisladas en ITS de pacientes receptores de TPH, llegando a establecer en ocasiones el perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana.^{4,5,17} Los resultados de estos trabajos buscan mejorar el manejo general de esta complicación en los pacientes receptores de TPH.

1.2 Planteamiento del Problema

Las infecciones bacterianas del torrente sanguíneo son de particular importancia entre todas las infecciones oportunistas que afectan a paciente sometidos a TPH. Esto es así porque suponen las principales contribuyentes a la morbilidad y mortalidad de estos pacientes en el periodo de un año post-TPH.^{13,14} A pesar de que se ha observado una disminución considerable de la incidencia de estas infecciones en los pacientes trasplantados con el paso de los años, éstas continúan siendo de las complicaciones más destacables.^{5,7}

El impacto de las ITS en la morbi-mortalidad de los pacientes con TPH queda evidenciado en trabajos como el realizado en el Hospital Universitario de Córdoba, que reportan un 17% de mortalidad atribuible a causa infecciosa en estos pacientes.¹⁵ La investigación llevada a cabo en el Hospital Das Clínicas por su parte, reveló que un 26% de pacientes con ITS presentaban hospitalización prolongada. Además determinó que la mortalidad a los 30 días desde el comienzo de la ITS era del 10%.⁴

Cabe recalcar que por sí solo, el TPH es un procedimiento de alta especialización clínica, que se caracteriza por elevado consumo de recursos sanitarios y no sanitarios, lo que lo cataloga como uno de los procedimientos de mayor coste hospitalario. En el análisis de Economía de la Salud realizado por Marta Ortega para su tesis doctoral de la Universidad de Granada, se estableció que solo los costes sanitarios, es decir los relacionados a la estancia hospitalaria, alcanzan un promedio anual de 87,831 euros en España.¹⁸ En cuanto a los costos en el Ecuador la Dra. Bella Maldonado, responsable de la UTMO de SOLCA-Guayaquil, indica que el costo aproximado es de 30 mil dólares para el TPH autólogo no complicado y 60 mil dólares para el TPH alogénico no complicado. El Ministerio de Salud Pública señala que en los últimos 10 años se han realizado 250 trasplantes de médula, con una inversión aproximada de 130 mil dólares en cada intervención.^{10,11}

Durante la realización de trasplante el mayor costo corresponde al ingreso hospitalario, seguido del costo farmacéutico y el costo quimioterapéutico. Sin embargo en el periodo post-trasplante el costo varía extraordinariamente. El costo quimioterapéutico deja de tener peso y es reemplazado por el costo de los procedimientos diagnósticos (cultivos microbiológicos, estudios de serología y estudios biológicos) que buscan evidenciar la presencia de diversas complicaciones.¹⁸ La principal de estas complicaciones son las infecciones y, más aún, si se presentan suponen un elevado costo pues se debe prolongar la estancia hospitalaria para su control al igual que utilizar terapias farmacológicas intensas para combatir las.¹⁹ Por ello, las intervenciones que buscan disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes receptores de TPH por causas infecciosas están enfocadas a disminuir la incidencia de las mismas.

El origen de estas intervenciones se encuentra en la identificación de los aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos de los pacientes receptores de TPH que sufren de ITS.⁷ Reconocer estos aspectos permite mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico precoz de estas infecciones. Existen diferencias importantes en aspectos como la resistencia bacteriana y la etiología infecciosa no solo entre distintas áreas geográficas, sino también entre centros de trasplante. En nuestro país trabajos de investigación que recolecten esta información no se han realizado. La falta de aplicación de prácticas clínicas estandarizadas y que se basen en la epidemiología local podrían conllevar un deficiente manejo general de estos pacientes.²⁰

1.3 Justificación

El TPH es un tratamiento con el potencial de salvar vidas en pacientes que sufren de más de 70 patologías onco-hematológicas distintas.^{1,10} En el Ecuador las neoplasias (entre ellas las de origen hematológico) ocupan el cuarto lugar en la lista de prioridades de investigación científica, lo cual reitera la importancia de conocer sobre las complicaciones del principal procedimiento disponible para su tratamiento.²¹

En términos generales el TPH es una intervención más costo-efectiva que la quimioterapia sola para el tratamiento de patologías onco-hematológicas, y la implementación de unidades de TPH en el país disminuye los costos en relación a comprar estos servicios en el extranjero. Contar con unidades de trasplante además es una práctica médica que refleja el avance médico y tecnológico del país.^{1,18}

En grandes centros de trasplante a nivel mundial la morbi-mortalidad asociada a ITS en pacientes receptores de TPH ha disminuido considerablemente en los últimos años, consecuencia de un mejor conocimiento del patrón infeccioso según la fase evolutiva del paciente, al igual que de los factores de riesgo.^{7,22} Los servicios de microbiología clínica realizan estudios de sensibilidad y resistencia antimicrobiana (antibiograma) que buscan, en primera instancia, encaminar las opciones terapéuticas en los pacientes infectados.³ El análisis conjunto de la información acumulada de los microorganismos infecciosos aislados y de los pacientes infectados durante un periodo de tiempo tiene un alto valor clínico y epidemiológico. De esta manera se reconocen las tendencias de sensibilidad a antibióticos, lo cual permite seleccionar con mayor seguridad tratamientos empíricos.²³

Además del conocimiento microbiológico de la infección, el conocimiento de las condiciones clínicas y epidemiológicas que predisponen a que un paciente desarrolle una ITS han demostrado tener importancia también. Luego de un brote de infecciones por enterococos resistentes a vancomicina, la European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) llevó a cabo una encuesta para investigar la ocurrencia de brotes infecciosos en las unidades de TPH y el impacto que tenían en la morbilidad y mortalidad del paciente. Así se identificó que no bastaba con reportar estos brotes, sino que se requiere implementar verdaderos protocolos de prevención y manejo de las infecciones por parte del personal de salud que atiende a estos pacientes. Protocolos basados en las características clínicas y epidemiológicas locales.²⁴ De esta manera no solo disminuiría la mortalidad asociada a estas infecciones, sino también los costos de salud que supone una estancia hospitalaria prolongada.

Varios estudios de investigación han demostrado una creciente prevalencia de infecciones por bacterias multi-drogo resistentes en pacientes hematológicos.^{4,15,20} La identificación de los principales patógenos responsables de las ITS en estos pacientes, con su respectivo perfil de resistencia y sensibilidad antimicrobiana, son parte de la estrategia permitirá optimizar el uso de antibióticos en esta población. Es más podría ayudar a desarrollar esquemas de tratamiento antibiótico profiláctico que erradiquen oportunamente la infección como parte de estrategias de administración adecuada de antibióticos (stewardship) que han mostrado beneficio en otro grupo de pacientes.²⁵

Este conocimiento junto con la caracterización clínico-epidemiológica de las ITS ofrecerá una nueva perspectiva sobre la situación actual de estas infecciones al personal de salud encargado de su manejo. Constituye por lo tanto un sólido punto de partida para el desarrollo de esquemas de prevención, manejo y tratamiento de estas infecciones, que en última instancia mejoren la sobrevida de los pacientes que se someten a TPH en SOLCA-Guayaquil.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Establecer el perfil antimicrobiano y determinar las características clínico-epidemiológicas de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos de SOLCA-Guayaquil.

1.4.2 Objetivos específicos

- Establecer la prevalencia de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes receptores de TPH y la frecuencia relativa de los agentes etiológicos aislados en sus hemocultivos, estratificadas por edad.
- Identificar el perfil antimicrobiano de los microorganismos bacterianos aislados en hemocultivos de pacientes receptores de TPH con infección del torrente sanguíneo.
- Determinar la asociación de las principales características clínicas y epidemiológicas con el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes receptores de TPH.

1.5 Pregunta de Investigación

¿Cuál es el perfil antimicrobiano de las bacterias causantes de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos de SOLCA-Guayaquil y cuáles son las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que desarrollan estas infecciones?

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Generalidades del trasplante de progenitores hematopoyético

El TPH, también conocido como trasplante de médula ósea, es un procedimiento terapéutico utilizado en dos categorías de condiciones médicas. La primera consiste de enfermedades no malignas que resultan en disfunción de la médula ósea o de las células que derivan de ella. Este tipo de enfermedades incluye anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos, síndromes de inmunodeficiencia (inmunodeficiencia severa combinada o enfermedades granulomatosas crónicas), enfermedades genéticas (por depósito de muco-polisacáridos o glicógeno), o hemoglobinopatías como talasemia y anemia de células falciformes. La segunda categoría es mucho más prevalente y consiste en enfermedades neoplásicas, particularmente malignidades hematopoyéticas como leucemia mieloide aguda o crónica, linfoma, mieloma múltiple y enfermedades mieloproliferativas.^{1,25}

En esta segunda categoría, para la cual el uso de trasplante es prácticamente la única intervención con posibilidad curativa, el TPH cumple dos funciones. La primera función es revertir los efectos mielosupresivos/mieloablativos de la terapia citotóxica de acondicionamiento que precede a la realización del trasplante; la segunda función es proveer células inmunes que ataquen directamente las células neoplásicas que expresen antígenos asociados o específicos a tumor.^{16,25}

2.1.1 Tipos y origen de células progenitoras hematopoyéticas

Hay dos principales tipos de TPH: autólogo y alogénico. Autólogo se refiere a que el paciente es su propio donante, mientras que alogénico se refiere a que alguien más hace las veces de donante. Las células

progenitoras hematopoyéticas son recolectadas del paciente autólogo antes del procedimiento del trasplante y son crio-preservadas. En el caso del trasplante alogénico las células son recolectadas del donante (familiar, voluntario o banco de células del cordón umbilical) antes o durante el procedimiento de trasplante y son infundidas en el receptor, quien previamente ha recibido un régimen de acondicionamiento pre-trasplante.²⁶

En los trasplantes alogénicos debe existir una estricta concordancia entre los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del donante y el receptor, con el objetivo de minimizar el riesgo de rechazo del injerto al igual que la aparición de enfermedad injerto contra huésped (EICH). Cuando se utilizan células que provienen de cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos la concordancia puede ser menos estricta, dada la inmadurez del sistema inmune neonatal que permite una mayor disparidad HLA entre donante y receptor. El trasplante autólogo es el más comúnmente implementado en el tratamiento de enfermedades malignas, ya que facilita la terapia citotóxica anti-neoplásica intensiva.²⁷

Las células progenitoras hematopoyéticas pueden ser obtenidas directamente a través de aspiración de la médula ósea o por aféresis de sangre periférica. Tradicionalmente se utiliza la médula ósea como fuente de progenitores; éstos son recolectados mediante la aspiración de 1 a 1.5 litros de médula ósea a través una aguja insertada en la espina ilíaca posterior. En lo que respecta al proceso de aféresis de sangre periférica, la obtención de progenitores requiere de pasos adicionales. Los progenitores hematopoyéticos rara vez se encuentra en circulación, pero luego de un acondicionamiento quimioterapéutico o de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) asociado en ocasiones a plerixafor; un gran número de progenitores se “movilizan” desde la médula ósea hacia la circulación pudiendo ser recolectadas de las venas centrales

o periféricas por aféresis. Los injertos sanguíneos obtenidos de sangre periférica contienen más linfocitos y consecuentemente utilizar esta fuente de progenitores conlleva un mayor riesgo de EICH.²⁸

Los injertos de médula ósea y sangre periférica consisten en una mezcla de células progenitoras inmaduras, células progenitoras maduras y células inmunes. El potencial hematopoyético del injerto se establece generalmente a través del conteo de células que expresan el antígeno CD34; éste se encuentra expresado en la superficie celular de progenitores hematopoyéticos primitivos. Mientras mayor sea el conteo de CD34, más rápida será la recuperación de neutrófilos. El potencial inmune por su parte es establecido a través del conteo de linfocitos (conteo de CD3); mientras mayor sea el número de células CD3+, células natural killers y células dendríticas, más rápida será la reconstitución inmune post-TPH y mayor el potencial inmuno-terapéutico adoptivo.²⁹

En algunos casos el injerto puede ser manipulado antes de ser administrado al receptor. La manipulación más común del injerto alogénico es depleción de células T, la cual se realiza para disminuir el riesgo de EICH. Una consecuencia involuntaria de esta depleción es un mayor riesgo de rechazo del injerto, al igual que un mayor riesgo de recaída del cáncer siendo tratado y una reconstitución de células T más lenta luego del trasplante.^{27,28}

2.1.2 Régimen de acondicionamiento

El régimen de acondicionamiento es administrado en el receptor previo a la infusión intravenosa del injerto de células progenitoras hematopoyéticas. Su objetivo es eliminar las células enfermas y preparar

al cuerpo para las nuevas células sanas. Para los pacientes con cáncer el régimen de acondicionamiento consiste en quimioterapia intensiva, con o sin irradiación corporal total, a través de agentes farmacológicos seleccionados para erradicar la mayor cantidad posible de células cancerosas residuales.^{1,25}

Además de esto, la supresión inmune del receptor es también un objetivo del régimen de acondicionamiento para los pacientes que se someten a un TPH alogénico, ya que de esta manera se disminuye la posibilidad de EICH. Para los que se someten en cambio a un trasplante autólogo, el aspecto más importante del régimen es la actividad anti-tumor que posee; consecuentemente consiste de fármacos que han demostrado actividad contra el tipo de cáncer que está siendo tratado, sin toxicidad hacia los tejidos no hematopoyéticos y con una asociación dosis – efecto anti-tumor demostrable.³⁰

Hay una amplia variedad de regímenes efectivos útiles que varían dependiendo del tipo de cáncer y del centro de trasplante. Los agentes más comúnmente utilizados en TPH alogénico son ciclofosfamida, irradiación corporal total y globulina anti-timocítica. Más recientemente se están usando los análogos de purina con propiedades inmunosupresoras potentes como fludarabina, pentostatina y cladribina, ya que se ha demostrado que tienen menos toxicidad hacia los tejidos hematopoyéticos.^{9,25}

Muchas personas de edad avanzada, al igual que pacientes con comorbilidades no relacionadas a cáncer, son incapaces de tolerar regímenes de acondicionamiento completos por la alta mortalidad y

morbilidad relacionada. Recientemente se ha reconocido que la mayor parte del potencial anti-tumor del TPH alogénico radica en los efectos inmunoterapéuticos que provee el advenimiento de agentes inmunosupresores menos tóxicos. Consecuentemente hay una creciente grupo de hematólogos que genera experiencia con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (no mielo-ablativo). Cada vez más se están utilizando estos regímenes de intensidad reducida en el TPH alogénico. El fundamento teórico detrás de utilizar dosis con intensidad reducida de radioterapia y/o quimioterapia, radica en la capacidad intrínseca de los linfocitos del donante de erradicar la enfermedad residual del paciente.^{30,31}

Para facilitar la aparición de efectos anti-cancerígenos muchos de estos regímenes no mieloablativos se combinan con un acelerado destete del régimen inmunosupresor post-trasplante. De esta manera los regímenes no mieloablativos se asocian con periodos más cortos de neutropenia; además de generar menor lesión de la mucosa ya que son regímenes con menor cito-toxicidad a tejidos no hematopoyéticos. Esto ha permitido que muchos trasplantes de este tipo sean realizados de manera ambulatoria con una menor necesidad de múltiples transfusiones de productos sanguíneos, soporte antibiótico, analgésicos parenterales y suplementación de fluidos y electrolitos. De esta manera se evita la hospitalización frecuente del paciente. Se ha evidenciado además que su principal utilidad está en el tratamiento de leucemias crónicas y linfomas indolentes.³¹

2.1.3 Cuidados post-TPH

Luego del trasplante, se provee al paciente de una variedad de medidas de apoyo. Un catéter central tunelizado es generalmente colocado para

administrar la quimioterapia, infusión de células progenitoras hematopoyéticas, medicación intravenosa, suplemento de electrolitos, soporte nutricional y derivados sanguíneos.^{1,25} Luego del trasplante se administra un régimen inmunosupresor que consiste comúnmente de un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) junto a una dosis de metotrexato intravenoso por corto tiempo. Esto se realiza para prevenir tanto rechazo del injerto como EICH. En ocasiones se utilizan otros regímenes de inmunosupresión. Luego del trasplante el régimen inmunosupresor se va destetando en un período de cuatro a seis meses hasta ser eventualmente discontinuado, excepto en el caso que se desarrolle EICH donde se requerirá un curso más prolongado de terapia inmunosupresora.^{28,32}

Ya que los pacientes que reciben TPH autólogo no reciben terapia inmunosupresora luego del trasplante, la reconstitución inmune ocurre mucho más rápidamente en ellos; tres a nueve meses post-TPH ya presentan adecuada respuesta humoral y de células T. Por su parte, la reconstitución inmune en pacientes que reciben TPH alogénico es mucho más lenta y podría demorar un año o hasta más en el caso de que la fuente de células progenitoras hematopoyéticas es sangre de cordón umbilical, un injerto con poca cantidad de células T o un injerto de un donante no coincidente. Cualquiera que sea el caso, el tiempo se alarga si ocurre EICH.³³

2.2 Infecciones en receptores de TPH

Los pacientes receptores de TPH se encuentran en riesgo sustancial de adquirir una amplia gama de infecciones.^{3,34,35} Este riesgo radica esencialmente en factores que dependen del paciente, del microorganismo patógeno y de las circunstancias o complicaciones que rodean el proceso

terapéutico del trasplante. Las poblaciones con alto riesgo para el desarrollo de infección son los principales beneficiados de profilaxis dirigida y procedimientos diagnósticos precoces, sobre todo durante los periodos establecidos de mayor riesgo dentro del proceso terapéutico del TPH.^{16,33,36}

El riesgo de infección resulta de la interacción de al menos tres principales factores: exposición a los patógenos lesivos con su relativa virulencia, estado de inmunosupresión específica del paciente y presencia de daño tisular u orgánico. De acuerdo a como interaccionan estos factores, los pacientes se pueden estratificar según su riesgo de infección. El aspecto determinante más importante, sin embargo, siempre es la reconstitución hematológica sobre todo de los efectores de la inmunidad celular innata y adaptativa. Esta reconstitución inmune ocurre típicamente más rápido en el TPH autólogo que en el TPH alogénico.^{3,22}

2.2.1 Factores de riesgo para desarrollo de infección

En los receptores de TPH alogénico, los principales factores de riesgo para desarrollar infección son los siguientes:

- Factores del paciente como edad avanzada, la historia de su enfermedad y tratamientos previos. Dentro de esto se resalta la importancia de conocer si para tratar su enfermedad de base, el paciente recibió previamente un tratamiento prolongado con glucocorticoides o análogos de purina, además de si se sometió a un TPH en el pasado. Sobrecarga de hierro o infecciones previo al TPH también están relacionadas con cambio en el riesgo del paciente, al igual que la presencia de inmunidad específica contra citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (HSV), virus varicela-

zoster (VZV) y/o virus Epstein-Barr (EBV) antes de someterse al procedimiento.^{7,20}

- Factores relacionados al trasplante son específicamente el régimen de acondicionamiento que recibió el paciente, el grado de disparidad del HLA entre donante/receptor (mayor riesgo infeccioso con uso de injertos no coincidentes), fuente de las células progenitoras hematopoyéticas (injertos obtenidos de sangre periférica tienen mejor reconstitución inmune, pero generan más EICH; mientras que injertos de sangre de cordón umbilical tiene una reconstitución inmune más lenta pero con menor incidencia de EICH) y régimen de inmunosupresión post-TPH (globulina anti-timocítica genera más lesión mucosa y metotrexato causa mayor tiempo de injerto de neutrófilos).³⁰
- Factores de inmuno-genética particulares a cada receptor pueden determinar mayor riesgo de infección. Por ejemplo, polimorfismos y mutaciones en el receptor de lectina ligadora de manosa se han asociado con incrementado riesgo de infecciones luego de un TPH alogénico y mieloablatoivo entre parientes.³⁶
- Neutropenia prolongada y severa.⁷
- EICH aguda severa y crónica extensa al igual que su tratamiento (sobre todo con glucocorticoides en altas dosis e inmunosupresores nuevos que lleva a un reconstitución inmune retrasada).³³
- Desarrollo de complicaciones que comprometan las barreras inmunológicas primarias. La mucositis resultante de una terapia mielo-ablativa en altas dosis conlleva un riesgo elevado de bacteriemia.^{7,20}
- Infección por virus inmuno-moduladores, como CMV.³⁵
- Fallo del injerto.
- Complicaciones respiratorias, como disminución del flujo aéreo.

Muchos de estos factores de riesgo para desarrollo de infección se encuentra inter-relacionados. Por ejemplo, la duración de la neutropenia está relacionado con la enfermedad de base del paciente y el régimen de acondicionamiento que recibió, entre otros factores. Así mismo, muchos factores de riesgo aumentan el riesgo individual de EICH, como que sangre periférica sea la fuente de células progenitoras hematopoyéticas y que haya disparidad del HLA donante/receptor.^{35,37}

2.2.2 Períodos de infección

Los tipos de infección a las que los receptores de TPH son más vulnerables pueden clasificarse de forma aproximada en función del tiempo transcurrido desde la realización del trasplante hasta la aparición de la infección. En base a los factores de riesgo antes mencionados y la reconstitución inmune, a partir del día del TPH (denominado día 0) se distinguen tres fases o periodos evolutivos en los que predominan determinados tipos de infección:

- Periodo pre-injerto o neutropénico: desde el día 0 del trasplante hasta la recuperación de neutrófilos, aproximadamente hacia el día 20 a 30.
- Periodo post-injerto temprano o intermedio: desde el día del injerto (cuando hay recuperación de neutrófilos) hasta el día 100
- Periodo post-injerto tardío: luego del día 100

En el periodo pre-injerto o neutropénico los principales factores de riesgo para la aparición de infecciones suponen el daño de las barreras muco-cutáneas y la neutropenia. Por esta razón las infecciones del torrente

sanguíneo aparecen más comúnmente en este periodo. Cabe recalcar que esta división en periodos de tiempo es artificial, pero en estudios de investigación con una cantidad suficiente de pacientes permiten establecer una caracterización epidemiológica y microbiológica en los receptores de TPH. Otras infecciones características de este periodo incluyen mucositis y neutropenia febril.^{35,37}

Este elevado riesgo para el desarrollo de ITS en la fase pre-injerto además se encuentra asociado con un incremento exponencial en la mortalidad. Resulta interesante evidenciar como varios trabajos de investigación reportan que este riesgo en particular está presente independientemente de la modalidad de trasplante que se escoja.^{38,39}

El tiempo en el que aparecen y la duración del intervalo de cada uno de estos periodos podría variar de acuerdo a diferentes factores como la fuente de células progenitoras hematopoyéticas, histocompatibilidad del HLA donante/receptor, tipo e intensidad del régimen de acondicionamiento utilizado, cualquier manipulación del injerto para remover células T, el tipo de tratamiento inmunosupresor post-trasplante (especialmente glucocorticoides) y la presencia de EICH.⁴⁰ En general los receptores de TPH alogénico se encuentran en riesgo de infección durante los tres periodos, mientras que los receptores de TPH autólogo son típicamente vulnerables a infección durante el periodo pre-injerto y post-injerto temprano. Durante cada uno de estos periodos, los pacientes pueden desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, virales o parasitarias, aunque algunos patógenos tienden a causar enfermedad durante algunos de estos periodos más frecuentemente que otros.^{1,40}

Si bien estos periodos son los de mayor riesgo, en receptores de TPH, el riesgo general de complicaciones infecciosas no se limita a un periodo de neutropenia sino que persiste por seis a doce meses luego de un TPH autólogo y doce a veinticuatro meses luego de un TPH alogénico, hasta que ocurra la recuperación inmune de las células B y T. El periodo de riesgo alto para infecciones incluye el periodo durante el cual el paciente está profundamente neutropénico (conteo total de neutrófilos < 100 células/microL) o linfopénico (conteo total de linfocitos < 300 células/microL).³⁵

2.2.3 Infecciones del torrente sanguíneo

Las infecciones del torrente sanguíneo se definen como la evidencia microbiológica de la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo del paciente a través de un hemocultivo, asociada a signos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica, como fiebre.^{4,7} Representa una de las principales complicaciones de la fase pre-injerto del TPH, sobre todo por la alta incidencia de ITS causadas por bacterias resistentes a los antibióticos convencionales. Estas ITS son relevantes por las limitadas opciones de antibiótico, tratamiento ineficiente en muchos casos y, consecuentemente, la persistencia y propagación de la infección. Su desarrollo se ha asociado además con desenlaces adversos. Las ITS podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de EICH grado III-IV.⁴¹ De igual manera varios estudios de investigación han establecido a las ITS como un predictor independiente de mortalidad en pacientes receptores de TPH.^{38,42}

La incidencia acumulada de ITS bacteriana está alrededor de 20%, de acuerdo a los reportes de centros de trasplante internacionales.^{13,43} El patrón etiológico de la infección ha experimentado un cambio en los últimos 20 años. Inicialmente estudios de investigación reportaban una mayor

incidencia de bacteriemias causadas por bacterias gram-positivas en pacientes que cursaban periodos de neutropenia.⁴² Sin embargo, en los últimos años se han aislado una mayor cantidad de bacilos gram-negativos en pacientes que han desarrollado ITS. En ciertos centros de Norteamérica y Europa todavía existe predominio de bacteriemias por gram-positivos.^{8,13,43}

Otro cambio que se evidencia en recientes estudios de investigación es un creciente reporte de ITS causadas por bacterias multidrogo-resistentes (MDRO) en pacientes receptores de TPH lo cual contribuye a un aumento de morbi-mortalidad en estos pacientes inmunovulnerables.^{4,20} Las infecciones por bacilos gram-negativos que pertenecen al grupo MDRO han sido reconocidas como la primera causa de mortalidad en los pacientes que se someten a un trasplante de órgano sólido, sin embargo su epidemiología e impacto en pacientes receptores de TPH ha sido menos estudiada.^{3,22} La multidrogo-resistencia se define en términos generales como la falta de susceptibilidad a mínimo un agente en tres o más categorías de antibióticos.⁴⁴ Pero los MDRO comprende también por definición los siguientes grupos:

- MRSA: Cultivo de *Staphylococcus aureus* que demuestra resistencia a oxacilina, cefoxitina o metilicina a través de métodos de susceptibilidad estandarizados.
- CRE: Cualquier *Escherichia coli*, *Klebsiella oxycota*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes* o *Enterobacter spp*, que demuestre resistencia a Imipenem, Meropenem, Doripenem o Ertapenem a través de métodos de susceptibilidad estandarizados o a través de la producción de carbapenemasa (KPC como ejemplo específico).

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Diseño de investigación

3.1.1 Tipo de investigación

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal, que tiene como finalidad establecer el patrón de resistencia bacteriana en pacientes con bacteriemia receptores de TPH. Se tomarán para este estudio todos los casos reportados en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO), Febrero-2009 a Noviembre-2018.

3.1.2 Lugar

El presente estudio de investigación es realizado en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, hospital de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, SOLCA. Centro de referencia nacional en trasplantes de progenitores hematopoyéticos, al igual que del abordaje y tratamiento de patologías onco-hematológicas. Localizado en la avenida Pedro Menéndez Gilbert, junto a la ciudadela La Atarazana, Guayaquil.

3.2 Población y Muestra

La población de estudio es el total de pacientes sometidos a TPH en la UTMO de SOLCA-Guayaquil durante el periodo Febrero-2009 a Noviembre-2018.

La muestra es obtenida del total de pacientes que se encuentran dentro de la población de estudio y que tuvieron hemocultivos positivos.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con reporte de antibiogramas que expresen patrón de sensibilidad y resistencia a antibióticos
- Pacientes con información completa en las herramientas de recolección de datos.

3.2.2 Criterio de exclusión

- Pacientes con datos de infección bacteriana previo al TPH

3.3 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de Medición	Instrumentos de Medición	Estadística
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento del paciente y la intervención terapéutica.	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento del receptor y la realización del TPH.	1 a 18 años 19 a 67 años	Ordinal	Base de datos UTMO	Frecuencia; Porcentaje
Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino o femenino.	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los receptores de TPH como masculino o femenino.	Masculino Femenino	Nominal	Base de datos UTMO	Frecuencia; Porcentaje
Diagnóstico Primario	Patología onco-hematológica primera que	Patología onco-hematológica de base que	Leucemia Mieloide Aguda	Nominal	Base de datos UTMO	Frecuencia; Porcentaje

	presentan los pacientes.	presentaron los receptores de TPH.	Leucemia Mieloide Crónica Leucemia Linfocítica Aguda Leucemia Linfocítica Crónica Leucemia Linfoblástica Crónica Aplasia Medular Linfoma no Hodgkin Linfoma Hodgkin Mieloma Múltiple Otros			
Tipo de trasplante	Procedimiento terapéutico que consiste en trasplantar una parte de tejido u órgano a otra persona.	Procedimiento terapéutico que consiste en trasplantar células progenitoras hematopoyéticas de un donante a un receptor de TPH.	Alogénico Autólogo Trasplante de sangre de cordón umbilical	Nominal	Base de datos UTMO	Frecuencia; Porcentaje
Perfil antimicrobiano	Reporte de antibiogramas que establecen los patrones de sensibilidad y	Reporte de antibiogramas que establecen los patrones de sensibilidad y	Sensible Sensibilidad Intermedia	Nominal	Base de datos del programa de control de infecciones	Frecuencia; Porcentaje

	resistencia a antimicrobianos que presentan las bacterias.	resistencia a antimicrobianos que presentan las bacterias aisladas de hemocultivos en pacientes receptores de TPH con ITS.	Resistente			
Bacteria aislada de hemocultivo	Bacteria identificada mediante métodos automatizados.	Bacteria identificada mediante métodos automatizados a partir de hemocultivos en pacientes receptores de TPH con ITS.	Género y especie de bacteria aislada	Nominal	Base de datos del programa de control de infecciones	Frecuencia; Porcentaje
Mortalidad a los 100 días	Registro de muerte de paciente que fallece dentro de un periodo de 100 días posterior a la realización del procedimiento terapéutico.	Registros de muerte de paciente que fallece dentro de un periodo de 100 días posterior a la realización del TPH.	Presente	Nominal	Historia clínica; Hoja de Prescripción	Frecuencia; Porcentaje
			Ausente			
Duración de Neutropenia	Reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos < 1.500 células/microL	Reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos < 1.500 células/microL en los receptores de TPH	Menos 15 días	Ordinal	Base de datos UTMO	Frecuencia; Porcentaje
			15 a 30 días			
			Más de 30 días			
Presencia de EICH	Afección que produce cuando la médula ósea o las células progenitoras	Afección que produce cuando la médula ósea o las células progenitoras	Presente	Nominal	Base datos UTMO	Frecuencia; Porcentaje
			Ausente			

	hematopoyéticas de un donante atacan al receptor.	hematopoyéticas de un donante atacan al receptor de TPH.				
Régimen de Acond.	Quimioterapia intensiva, con o sin irradiación corporal total, a través de agentes farmacológicos seleccionados que se administra previo al TPH para erradicar la mayor cantidad posible de células cancerosas residuales e inducir un estado de inmunosupresión en el paciente.	Quimioterapia intensiva, con o sin irradiación corporal total, a través de agentes farmacológicos seleccionados que se administra previo al TPH para erradicar la mayor cantidad posible de células cancerosas residuales e inducir un estado de inmunosupresión en el paciente receptor de TPH de SOLCA-Guayaquil.	Fludarabina / Busulfan Busulfan / Ciclofosfamida Fludarabina / Ciclofosfamida / Globulina anti-timocítica Melfalán altas dosis Fludarabina / Melfalán BEAM (Carmustine / Citarabina / Etopósido / Melfalán) Busulfan / Melfalán Otros	Nominal	Base de datos UTMO	Frecuencia; Porcentaje
Infección del torrente sanguíneo	Evidencia microbiológica de la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo del paciente a través de un hemocultivo.	Evidencia microbiológica de la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo del paciente a través de un hemocultivo en pacientes receptores de TPH.	Presente Ausente	Nominal	Base de datos del programa de control de infecciones	Frecuencia; Porcentaje
Grado de Mucositis	Inflamación de la mucosa oral	Inflamación de la mucosa oral	Grado 0 Grado 1	Ordinal	Historia clínica; Hoja	Frecuencia; Porcentaje

	secundaria a los efectos de la quimioterapia en pacientes oncológicos.	secundaria a los efectos de la quimioterapia de acondicionamiento en pacientes receptores de TPH.	Grado 2		de Prescripción	
			Grado 3			
			Grado 4			
Sepsis	Situación clínica grave consecuencia de respuesta sistémica y perjudicial del huésped a una infección.	Situación clínica grave consecuencia de respuesta sistémica y perjudicial del huésped a una infección. en pacientes receptores de TPH	Presente	Nominal	Historia clínica; Hoja de Prescripción	Frecuencia; Porcentaje
			Ausente			
Serología para CMV previo a TPH	Prueba inmunológica que ayuda a determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra CMV en el suero de pacientes	Prueba inmunológica que ayuda a determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra CMV en el suero de los pacientes receptores de TPH.	Presente	Nominal	Base de datos UTMO	Frecuencia; Porcentaje
			Ausente			
Foco infeccioso	Sitio anatómico donde se acumula o reproduce un microorganismo y desde donde infecta el torrente sanguíneo generando bacteriemia secundaria.	Sitio anatómico donde se acumula o reproduce un microorganismo y desde donde infecta el torrente sanguíneo generando bacteriemia secundaria; identificado en pacientes con infección del torrentes	Identificado (ITS secundaria)	Nominal	Historia clínica; Hoja de Prescripción	Frecuencia; Porcentaje
			No Identificado (ITS primaria)			

		sanguíneo receptores de TPH.				
Días libre de infección	Número de días comprendido entre la realización de un proceso terapéutico y la aparición de infección en un paciente.	Número de días comprendido entre la realización de un TPH y la aparición de ITS en el paciente receptor.	Menos 30 días	Ordinal	Historia clínica; Hoja de Prescripción	
			30 a 100 días			
			Más de 100 días			

3.4 Descripción de fuentes de información y herramientas de recolección de datos

3.4.1 Fuentes de información

Para el desarrollo del capítulo uno y dos se utilizan fuentes de información secundarias a través de libros y artículos científicos de revistas médicas.

Para la recolección de datos se utilizan las herramientas de recolección de datos como fuentes de información primaria para generar una base de datos. Las herramientas de recolección de datos y cómo estas se manejan en el hospital, se describen a continuación.

3.4.2 Base de datos de UTMO

La UTMO de SOLCA-Guayaquil mantiene desde su inicio en el año 2008 una base de datos con información de cada uno de los receptores de TPH, recolectada en un documento de Microsoft Excel. Las variables que se obtendrán de esta base son:

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico primario
- Tipo de trasplante realizado
- Duración Neutropenia
- Presencia de Enfermedad Injerto Contra Huésped
- Acondicionamiento
- Serología para CMV previo a TPH

3.4.3 Proceso para identificación bacteriana y del perfil antimicrobiano

Los pacientes ingresados en la UTMO de SOLCA-Guayaquil son sometidos rutinariamente a recolección de muestras de sangre (10-15 cc en adultos y 3 cc en niños) que son almacenadas en tubos de ensayo especiales (de policarbonato). Estos tubos tienen en su interior resinas que inhiben la actividad de un antibiótico que el paciente pudiera estar recibiendo y tienen medios enriquecidos especiales que permiten el crecimiento de bacterias. Los tubos de ensayo son ingresados en las celdas del Sistema Automatizado de Detección Microbiológica BACT/ALERT® 3D-120 que determina la presencia de crecimiento bacteriano a partir de la producción de CO² del microorganismo patógeno.

Una vez confirmada la presencia de bacterias en la sangre, se procede a inocular la sangre en distintos agares y realizar una tinción de Gram. En base al agar en el que haya crecido y el resultado de la tinción, se identifica a grandes rasgos si la bacteria es gram-positiva o gram-negativa. De este crecimiento bacteriano se toma una muestra que luego es diluida para conseguir dos tubos de ensayo con un inóculo estándar de 0.5 McFarland cada uno. Estos tubos son trasladados al equipo VITEK® 2 Compact, una plataforma automatizada completa para la identificación microbiológica y para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

El equipo VITEK® 2 Compact funciona a través de un sistema de tarjetas que son introducidas junto con los tubos que contienen el inóculo. La tarjeta de identificación contiene las pruebas microbiológicas que permiten determinar que especie bacteriana ha sido aislada del hemocultivo. La tarjeta de análisis de susceptibilidad antimicrobiana contiene concentración de antibióticos para otorgar un reporte del perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana como resultado. Se escogen las tarjetas a utilizar en base a la identificación inicial de la bacteria como gram-positiva o gram-negativa.

La tarjeta de análisis de susceptibilidad antimicrobiana para bacterias gram-negativas evalúa la concentración mínima inhibitoria de los siguientes antibióticos:

- Amikacina
- Ampicilina/Sulbactam
- Ceftriaxona
- Ceftazidima
- Cefepime

- Tigaciclina
- Ciprofloxacina
- Levofloxacina
- Gentamicina
- Tobramicina
- Trimetoprim/Sulfametoxazol
- Colistina
- Piperacilina/Tazobactam
- Imipenem
- Meropenem
- Ertapenem
- Doripenem
- Aztreonam

La tarjeta de análisis de susceptibilidad antimicrobiana para bacterias gram-positivas evalúa la concentración mínima inhibitoria de los siguientes antibióticos:

- Oxacilina
- Penicilina
- Ampicilina
- Ampicilina/Sulbactam
- Amoxicilina/Clavulánico
- Ceftriaxona
- Quinupristina/Dalfopristina
- Rifampicina
- Vancomicina
- Eritromicina
- Clindamicina

- Tetraciclina
- Ciprofloxacina
- Levofloxacina
- Moxifloxacina
- Gentamicina
- Trimetoprim/Sulfametoxazol
- Linezolid

Esta información es luego interpretada por el equipo de microbiología del hospital y subida al sistema INTRANET como un reporte de perfil antimicrobiano. Desde ahí tienen acceso a la información los médicos de la UTMO, para tomar decisiones clínicas, y el programa de control de infecciones, que recolecta toda la información relacionada a episodios infecciosos en el hospital.

3.4.4 Base de datos de programa de control de infecciones

El hospital SOLCA-Guayaquil cuenta con un programa de control de infecciones que ha ido recolectando y tabulando la información de los episodios infecciosos que presentan los pacientes de la división pediátrica, Unidad de Cuidados Intensivos y UTMO. Estos datos se encuentran organizados en un documento de Microsoft Excel. Las variables que se obtendrán de esta base son:

- Reporte de Antibiograma
- Infección del torrente sanguíneo (presente o ausente)

3.4.5 Historia clínica de los pacientes / Hoja de prescripción

El hospital SOLCA-Guayaquil tiene registrada la historia clínica de cada uno de los pacientes en un programa digital institucional denominado INTRANET. Además la UTMO mantiene un registro de la evolución y prescripción de cada uno de los receptores de TPH en un documento de Microsoft Word. Las variables que se obtendrán de esta base son:

- Grado de Mucositis
- Diagnóstico clínico de sepsis
- Foco infeccioso de la ITS
- Mortalidad a los 100 días
- Días libre de infección

3.5 Procedimiento de la investigación

La información será recolectada y tabulada como se explica a continuación. Dado que hay varias herramientas de recolección de datos, se elaborará una ficha clínica que facilite el acceso a la información que se analizará en el presente trabajo de investigación (Anexo 1).

Se seleccionará a los pacientes receptores de TPH durante el periodo estipulado según los criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos. Una vez identificados se procederá a acceder a la información de cada paciente en las herramientas de recolección de datos, con el fin de completar la ficha clínica con las variables establecidas. Los datos obtenidos se almacenarán luego en una base de datos de Excel y se analizarán con el Software estadístico IBM SPSS versión 24 (2016).

Primero se presentará un análisis estadístico descriptivo de la población general en relación a todas las variables a estudiar. Se explorará la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas generando histogramas. Las variables cualitativa serán expresadas en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas serán expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar. Luego se procederá con la evaluación microbiológica:

- Evaluar a los pacientes que presentaron infección del torrente sanguíneo analizando la frecuencia relativa de los agentes etiológicos aislados en los hemocultivos. Posteriormente se identificará el perfil antimicrobiano de las bacterias identificadas, en base a los antibiogramas registrados en los datos del programa de control de infecciones. Para ello se recolectará en una tabla (Anexo 2 y 3) para luego tabular esa información en Excel.

Una vez completada la evaluación microbiológica se procederá al análisis clínico-epidemiológico de los pacientes. Se determinó como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$ para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95%:

- Se determinará si existe asociación entre cada una de las variables cualitativas y la presencia de Infección del Torrente Sanguíneo comparando la distribución entre grupos mediante el test Chi cuadrado o el test de Fisher según sea apropiado.
- Se determinará si existe asociación entre cada una de las variables cuantitativas y la presencia de Infección del Torrente Sanguíneo comparando entre grupos mediante el test t para dos muestras

independientes o la prueba de Mann-Whitney según sea apropiado, de acuerdo a la distribución de las variables en función de la variable dependiente.

3.6 Recursos de la investigación

3.6.1 Humanos

- Estudiante investigador
- Tutor

3.6.2 Materiales

- Computadora
- Programa Word
- Programa Excel
- Programa Zotero
- Programa SPSS 24.0
- Base de datos

3.7 Aspectos Éticos y Legales

Estudio aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina “Enrique Ortega Moreira” de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo. También se cuenta con aprobación del departamento de docencia e investigación de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, SOLCA.

Los datos obtenidos serán manejados con estricta confidencialidad y se asignarán códigos numéricos que aseguren la privacidad de los pacientes. Toda la información será transcrita a fichas clínicas previa aprobación del encargado de área estadística y médicos tratantes. Se debe aclarar que el procedimiento de este estudio no representa ningún riesgo para los pacientes seleccionados, ya que los datos para el estudio se tomarán de las herramientas de recolección previamente expuestas, por lo que tampoco se realiza consentimiento informado a los pacientes.

Marco legal

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos relacionados se detallan a continuación^{45,46}:

- Art. 350 de la Constitución de la República del Ecuador: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad (...) la investigación científica y tecnológica...” (Asamblea Constituyente).
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010:“(...) ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico;(Asamblea Nacional, 2010).
- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “Fomentar el ejercicio y desarrollo de (...) la investigación científica e todos los niveles y modalidades”
- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, (...) a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”

3.8 Cronograma de Programación

Actividad	Meses									
	2019								2020	
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Jun	Sept
Elaboración de ficha técnica y anteproyecto	X	X	X							
Entrega de ficha técnica y anteproyecto				X						
Aprobación de ficha técnica y anteproyecto por consejo académico					X					
Solicitud de acceso a base de datos					X					
Sustentación de anteproyecto					X					
Aprobación de anteproyecto					X					
Aprobación para acceso a base de datos					X					
Recolección de los datos					X	X	X			
Procesamiento de los datos							X	X		
Entrega de borrador final								X		
Entrega de Trabajo de Titulación									X	
Sustentación de Trabajo de Titulación										X

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se seleccionó una población de 230 individuos; de los cuales 20 pacientes fueron excluidos del estudio por tener datos insuficientes en la historia clínica. Consecuentemente, la muestra corresponde a 210 pacientes que fueron sometidos a TPH y cumplieron con los criterios de inclusión aplicados a la investigación; de los cuales 51 presentaron infección del torrente sanguíneo.

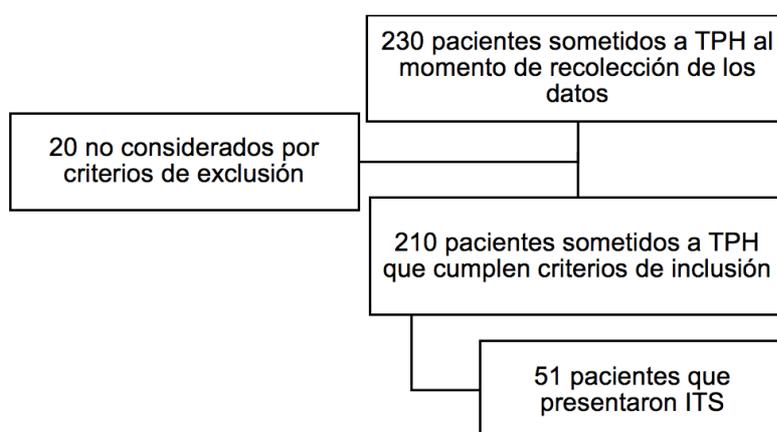


Figura 1. Distribución de la población de estudio. *Fuente: Autor.*

Principales Características		N = 210
Sexo, n (%)	Femenino	80 (38,1)
	Masculino	130 (61,9)
Edad (años), media ± DE		30 ± 19
Tipo de Trasplante, n (%)	Alogénico	83 (39,5)
	Autólogo	110 (52,4)
	TSCU	17 (8,1)
Infección del Torrente Sanguíneo, n (%)		51 (24,3)

Tabla 1. Principales características clínicas y demográficas de los pacientes con trasplante de médula ósea. *Fuente: Autor.*

Se observa que gran parte de la población participante pertenece al género masculino, lo que corresponde a 130 pacientes (61,9%). La modalidad de trasplante más frecuente fue el trasplante autólogo con 110 TPH autólogo realizados (52.4% del total). Es seguido por el trasplante alogénico, de los cuales se hicieron 83 (39.5% del total), y el restante 8,1% pertenece a TSCU. El 24.3% de los pacientes sometidos a TPH presentaron al menos un episodio de infección del torrente sanguíneo, lo que corresponde a un total de 51 pacientes. El promedio de edad fue 30 ± 19 años.

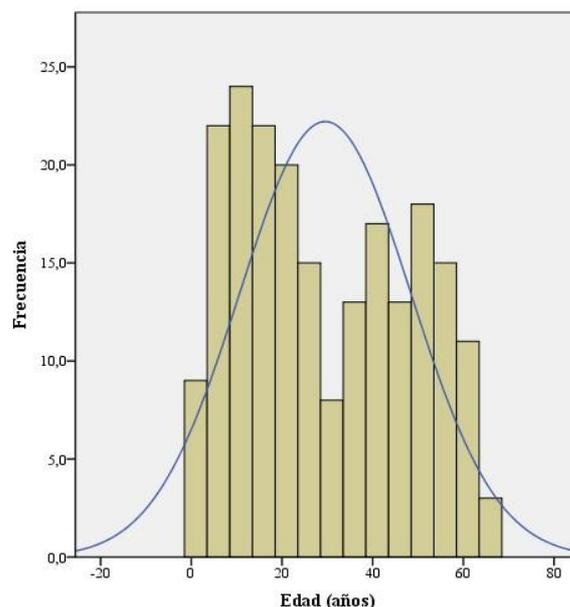


Figura 2. Histograma con la distribución de edad. *Fuente: autor*

La gran desviación estándar que muestra la edad, indica que existe una amplia dispersión de los datos e invita a estudiar esta variable con mayor detenimiento. La distribución de la población en base a la edad no es homogénea. El histograma representado en la Figura 2 tiene dos picos de edad. Esto es una probable consecuencia de que se están tomando en cuenta todos los pacientes que fueron sometidos a TPH durante el periodo de tiempo especificado, sin discriminación de edad. La distribución de la población en base a la edad muestra una tendencia bimodal, lo cual nos indica que la población puede dividirse en dos: la población pediátrica y la

población adulta. Por esta razón se opta por realizar un descripción inicial estratificada según los grupos de edad, que incluye las principales características clínicas y demográficas. Se toma como pacientes pediátricos a todos aquellos entre 0 a 18 años y como pacientes adultos a todos aquellos entre 19 a 67 años.

Características Principales		Categorías de Edad		Total (n=210)
		Pediátrica (n=47)	Adultos (n=133)	
Sexo, n (%)	Femenino	28 (36,4)	52 (39,1)	80 (38,1)
	Masculino	49 (63,6)	81 (60,9)	130 (61,9)
Edad (años), media \pm DE		10 \pm 5	41 \pm 14	30 \pm 19
Tipo de Trasplante, n (%)	Alogénico	38 (49,4)	45 (33,8)	83 (39,5)
	Autólogo	22 (28,6)	88 (66,2)	110 (52,4)
	TSCU	17 (22,1)	0	17 (8,1)
EICH, n (%)		7 (9,1)	22 (16,5)	29 (13,8)
Duración de neutropenia, media \pm DE		16 \pm 14	8 \pm 5	11 \pm 10
Grado de mucositis, n (%)	Grado 0	35 (45,5)	41 (30,8)	76 (36,2)
	Grado 1	9 (11,7)	6 (4,5)	15 (7,1)
	Grado 2	15 (19,5)	27 (20,3)	42 (20)
	Grado 3	7 (9,1)	31 (23,3)	38 (18,1)
	Grado 4	11 (14,3)	28 (21,1)	39 (18,6)
CMV (+) previo a TPH, n (%)		11 (14,3)	44 (33,1)	55 (26,2)
Mortalidad a los 100 días, n(%)		7 (14,8)	11 (8,3)	18 (8,6)
Sepsis, n(%)		6 (7,8)	24 (18)	30 (14,3)
Infección Torrente Sanguíneo, n(%)		15 (19,5)	36 (27,1)	51 (24,3)
Días libre de infección desde la infusión, media \pm DE		20 \pm 20	25 \pm 32	23 \pm 29

Tabla 2. Principales características clínicas y demográficas de los pacientes con trasplante de médula ósea estratificados por grupo etario.

Fuente: Autor.

El total de 17 TSCU realizados (8,1% del total) corresponden a pacientes en la edad pediátrica. En la población pediátrica es más frecuente la realización de TPH alogénico (49,4% del total de paciente pediátricos), mientras que en la población adulta es más frecuente la realización de TPH autólogo (66,2% del total del pacientes adultos). A pesar de esto resulta interesante notar como de los 29 pacientes que desarrollaron EICH (13.8% del total), solo 7 pertenecen a la población pediátrica (lo cual corresponde a 9% del total de pacientes pediátricos). Los pacientes que se someten a TPH alogénico suele tener mayor incidencia de EICH, sin embargo una probable explicación para este porcentaje tan bajo pueda encontrarse en el hecho de que un 22,1% de los TPH realizados en niños corresponde a TSCU. Esta fuente de células progenitoras hematopoyéticas es distinta a las células obtenidas de médula ósea y sangre periférica en composición y funcionalidad, lo cual determina menos EICH, incluso cuando existe disparidad HLA.^{47,48}

La neutropenia tuvo una duración promedio de 11 ± 10 días post-infusión, sin embargo al analizar la información estratificada se evidencia que la población adulta tiene un promedio de 8 ± 5 días, es decir presenta un promedio y una dispersión de los datos menor que la población pediátrica.

El grado de mucositis más prevalente fue el grado 0 (72 pacientes, es decir 36,2% del total). El grado 0 fue el más frecuente tanto en la población pediátrica como en la población adulta (45,5% y 30,8% de sus respectivas poblaciones). En los adultos el grado más frecuente luego del grado 0 fue el grado 3 (23,3%) , seguido por el grado 4 (21,1%) , grado 2 (20,3%) y por último grado 1 (4,5%). Por su parte en los niños el orden fue grado 2 (19,5%), grado 4 (14,3%), grado 1 (11,7%) y al final grado 3 (9,1%).

En lo que respecta a otras características clínicas, 55 pacientes (26,2% del total) presentaron serología positiva para CMV previo a la realización del TPH. Al momento de recolección de los datos, se encontraban 44 registros de fallecimiento en el total de pacientes receptores de TPH (mortalidad general 21%). La mortalidad a los 100 días de trasplante fue de 18 pacientes, es decir 8,6% del total de pacientes trasplantados y 40,9% del total de pacientes que fallecieron. Si bien el número de pacientes que fallecieron a los 100 días fue mayor en la población adulta (11 pacientes en total), la proporción de pacientes que fallecieron a los 100 días fue mayor en la población pediátrica (14.8% de los pacientes pediátricos trasplantados).

De los 210 pacientes trasplantados, 30 tenían registro de haber presentado criterios clínicos de sepsis (14,3% del total). La mayoría de estos pacientes pertenece a la población adulta (24 pacientes). Esto guarda concordancia con la cantidad de pacientes que presentaron ITS. De los 51 pacientes que presentaron un episodio de ITS, 36 pertenecieron a la población adulta.

En la población de estudio la ITS se presentó, como promedio, en los primeros 23 ± 29 días luego del TPH. Sin embargo, existieron muchos valores atípicos, como se muestra en el diagrama de cajas de la Figura 3. La mayor cantidad de pacientes (82.35%) desarrolló la infección dentro de los primeros 30 días post-TPH, lo que correspondería al periodo pre-injerto o neutropénico. Estos resultados están en concordancia con lo reportado en la literatura.^{35,49-51}

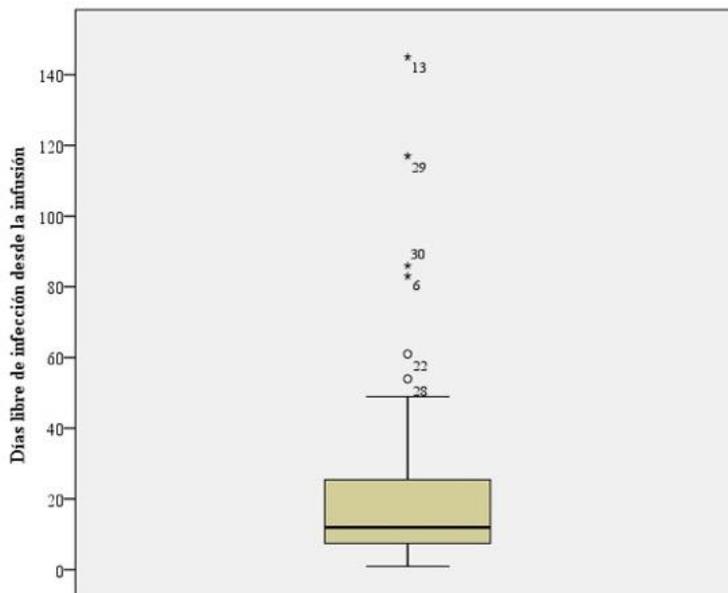


Figura 3. Diagrama de cajas con el promedio de días libres hasta la infección con la desviación estándar. *Fuente: Autor.*

La indicación más frecuente para realizar un TPH en la población de estudio fue la Leucemia Linfoblástica Aguda (63 casos es decir 30% del total de paciente trasplantados), seguido por Mieloma Múltiple (56 casos es decir 26,7% del total de pacientes trasplantados).

La mayor parte de los casos de LLA pertenecieron a la población pediátrica con un total de 38 casos. Éste mismo fue el diagnóstico primario más común en esta población (49.4% de todos los pacientes pediátricos), seguido por la Leucemia Mieloide Aguda con 8 casos (10.4% de todos los paciente pediátricos). Por su parte todos los casos de MM pertenecieron a la población adulta y éste fue el diagnóstico primario más común es esos paciente (42,1% de todos los pacientes adultos). En la tabla 3 se establece la frecuencia y porcentaje de los principales diagnósticos que justificaron la realización de un TPH en la población de estudio.

Diagnóstico Primario	Pediátrica (n=47)		Adultos (n=133)		Total (n=210)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedades congénitas						
TS + OP	3	3.9%	1	0.8%	4	1,9%
Drepanocitosis	3	3.9%	1	0.8%	4	1,9%
Enfermedades neoplásicas						
LMA	8	10.4%	11	8.3%	19	9,0%
LMC	5	6.5%	2	1.5%	7	3,3%
LLA	38	49.4%	25	18.8%	63	30,0%
Linfoma Hodgkin	11	14.3%	7	5.3%	18	8,6%
Linfoma No Hodgkin	4	5.2%	18	13.5%	22	10,5%
Linfoma nk extraganglionar	0	0.0%	1	0.8%	1	0,5%
Mieloma Múltiple	0	0.0%	56	42.1%	56	26,7%
Síndrome Mielodisplásico	0	0.0%	2	1.5%	2	1,0%
Amiloidosis	0	0.0%	1	0.8%	1	0,5%
Neuroblastoma	1	1.3%	0	0.0%	1	0,5%
Tumor Teratoide Rabdoide Atípico	1	1.3%	0	0.0%	1	0,5%
Tumor del seno endodérmico	1	1.3%	0	0.0%	1	0,5%
Enfermedades no neoplásicas						
Aplasia medular	1	1.3%	4	3.0%	5	2,4%
HPN	0	0.0%	2	1.5%	2	1,0%
Mielofibrosis	0	0.0%	2	1.5%	2	1,0%
Anemia fanconi	1	1.3%	0	0.0%	1	0,5%

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de los principales diagnósticos primarios, estratificado por edad. *Fuente: Autor.*

Hay también indicaciones para TPH que son exclusivas a un grupo de edad. Además de MM, la Amiloidosis, los Síndromes Mielodisplásicos, la Mielofibrosis y la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna solo se presentaron

en los pacientes adultos. Por su parte los Tumores del Sistema Nervioso y el Tumor del Seno Endodérmico solo se presentaron en los pacientes pediátricos.

Esta información es congruente con estadísticas internacionales que establecen que las leucemias agudas y los tumores sólidos son las indicaciones más frecuentes para TPH en pacientes pediátricos, mientras que el mieloma y los linfomas son las indicaciones más frecuentes en pacientes adultos.

El régimen de acondicionamiento más frecuentemente aplicado fue el de Busulfan / Ciclofosfamida en un total de 90 pacientes (42,9% del total). Luego de Bu/Cy el régimen que más se utilizó fue el de Melfalán a altas dosis en un total de 50 pacientes (23,8% del total). Todos los pacientes que recibieron MHD como su régimen de acondicionamiento pertenecen a la población adulta; esto es así porque MHD es el régimen de acondicionamiento de elección para los pacientes con Mieloma Múltiple.⁵²

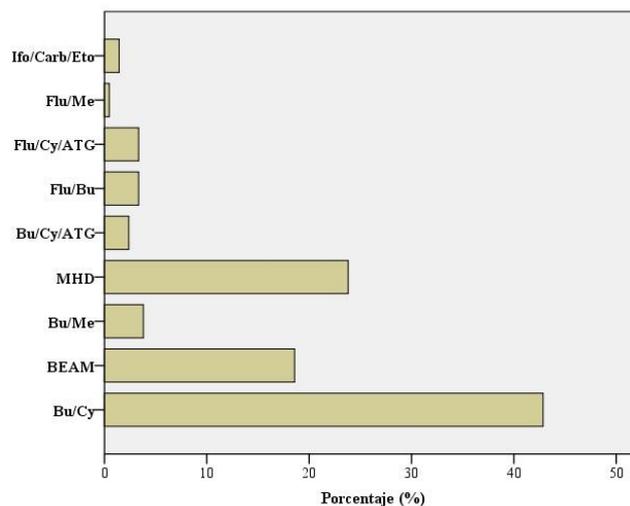


Figura 4. Gráfico de barras con los porcentajes de las quimioterapias de acondicionamiento. *Fuente: Autor.*

Acondicionamiento	Pediátrica (n=47)		Adultos (n=133)		Total (n=210)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
BEAM	13	16.9%	26	19.5%	39	18,6%
Bu/Cy	50	64.9%	40	30.1%	90	42,9%
Bu/Cy/ATG	5	6.5%	0	0.0%	5	2,4%
Bu/Me	2	2.6%	6	4.5%	8	3,8%
Flu/Bu	3	3.9%	4	3.0%	7	3,3%
Flu/Cy/ATG	2	2.6%	5	3.8%	7	3,3%
Flu/Me	0	0.0%	1	0.8%	1	0,5%
Ifo/Carb/Eto	2	2.6%	1	0.8%	3	1,4%
MHD	0	0.0%	50	37.6%	50	23,8%

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de los regímenes de acondicionamiento utilizados, estratificados por edad. *Fuente: Autor.*

Un total de 51 pacientes presentaron al menos un episodio de ITS de entre todos los que fueron sometidos a TPH. Por definición, esto supone que en el control rutinario presentaron al menos un hemocultivo positivo en los que se aisló un microorganismo infeccioso.

Existió una predominancia de bacterias como los microorganismos infeccioso más frecuentemente aislados. Del total de pacientes que desarrollaron ITS, en 35 se aisló una bacteria gram-negativa (BGN) en el hemocultivo (68,5% del total). En 15 pacientes una bacteria gram-positiva (BGP) fue el microorganismo aislado en hemocultivo (29,5% del total) y solamente en una ocasión se aisló a un hongo como microorganismo causal (representando un 2,0%). Se observa una proporción mayor de ITS causada por BGN en la población estudiada, independientemente del grupo de edad.

Microorganismos	Pediátrica (n=15)		Adultos (n=36)		Total (n=51)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Gram Positivos	6	40.0%	9	25.0%	15	29,5%
<i>S. aureus</i>	2	13.3%	3	8.3%	5	9,8%
<i>S. hominis</i>	3	20.0%	2	5.6%	5	9,8%
<i>S. epidermidis</i>	0	0.0%	3	8.3%	3	5,9%
<i>S. saprophyticus</i>	0	0.0%	1	2.8%	1	2,0%
<i>S. intermedius</i>	1	6.7%	0	0.0%	1	2,0%
Gram Negativos	9	60.0%	26	72.2%	35	68,5%
<i>P. aeruginosa</i>	0	0.0%	3	8.3%	3	5,9%
<i>P. monaluteola</i>	0	0.0%	1	2.8%	1	2,0%
<i>P. fluorescent</i>	2	13.3%	1	2.8%	3	5,9%
<i>E. coli</i>	1	6.7%	5	13.9%	6	11,8%
<i>K. pneumoniae</i>	2	13.3%	8	22.2%	10	19,6%
<i>A. Baumannii</i>	3	20.0%	4	11.1%	7	13,7%
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	1	6.7%	2	5.6%	3	5,9%
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	0	0.0%	1	2.8%	1	2,0%
<i>Enterobacter amnigenus</i>	0	0.0%	1	2.8%	1	2,0%
Hongos (<i>C. albicans</i>)	0	0.0%	1	2.8%	1	2,0%

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de microorganismos aislados en los pacientes con infecciones de torrente sanguíneo, estratificado por edad.

Fuente: Autor.

Previamente existía predominio de BGP como microorganismo aislado en los hemocultivos de pacientes receptores de TPH que desarrollaban ITS.^{12,42} Sin embargo, el predominio de BGN que se observa en el presente trabajo de investigación ya ha sido reportado en previos estudios, y va en

concordancia con el cambio reciente que ha existido en prevalencia de microorganismos aislados de este tipo de infecciones. ^{8,13,43}

Es más algunas publicaciones han presentado una frecuencia relativa similar de los microorganismos aislados. El estudio llevado a cabo por Russo y colaboradores estudió 146 pacientes que presentaron ITS en un periodo de 5 años en el Hospital das Clínicas de São Paulo y su porcentaje de BGN fue 66,7%, de BGP 30,3% y de hongos 3,4%.⁵⁰ Por su parte Ferreira y colaboradores realizaron un trabajo de investigación retrospectivo en el que estudió 62 pacientes que presentaron ITS en un periodo de dos años; su porcentaje de BGN fue de 55,2% y de BGP fue de 44,8%.⁴

El microorganismo más común en la población de estudio fue *Klebsiella pneumoniae*, aislado en 10 pacientes (que corresponde al 19,6% del total); seguido por *Acinetobacter baumannii* (13,7%) y *Escherichia coli* (11,8%). Sin embargo, la frecuencia acumulada de todas las especies de *Pseudomona* suma un total de 7 casos que corresponde al 13,8% del total. Las especies más comunes fueron *Pseudomona aeruginosa* (presente únicamente en la población adulta) y *Pseudomona fluorescent* (presente predominantemente en la población pediátrica).

Se aisló además *Stenotrophomona maltophila* en 3 pacientes (5,9% del total); esta bacteria está descrita como un patógeno nosocomial relativamente común en pacientes receptores de TPH. Resulta interesante notar que los 3 pacientes que desarrollaron ITS por *S. maltophila* presentaron un grado de mucositis 3 o 4 al igual que tuvieron en promedio

una neutropenia más prolongada. Esta información es congruente con lo reportado en la literatura.^{53,54}

Si bien trabajos de investigación previos establecen que las BGN son los microorganismos más frecuentemente aislados en una ITS, hay variedad respecto a cuál es el microorganismo más común. Lipari y colaboradores estudiaron 73 pacientes con ITS en un período de siete años y encontraron que 63% de las ITS eran causadas por BGN, 33% por BGP y 3% por hongos. Sin embargo el microorganismo más comúnmente aislado fue *E. coli* (45%), seguido por especies de *Klebsiella* (23%) y *Pseudomona* (11%).¹⁵ Russo y colaboradores por su parte encontraron que *S. maltophilia* fue el microorganismo más frecuente en el centro donde realizaron su estudio.⁵⁰ Mientras tanto Ferreira y colaboradores tuvieron a *P. aeruginosa* como principal microorganismo aislado en su trabajo de investigación.⁴

Todas las BGP pertenecen a la familia *Staphylococcus*. Se aislaron 5 muestras de *Staphylococcus aureus* (9,8% del total) y un total de 9 muestras de *Staphylococcus* coagulasa negativos (*S. hominis*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*; corresponde a 17,7% del total). Esta frecuencia guarda coherencia con lo expuesto en estudios previos. Russo y colaboradores reportaron una frecuencia de *Staphylococcus* coagulasa negativos mayor que la de *Staphylococcus aureus*.⁵⁰ Se reportó además un caso de *Staphylococcus intermedius* en la población pediátrica, bacteria muy poco frecuente como causa de infecciones humanas. Se atribuye su aparición a la inmunosupresión inducida y la exposición epidemiológica del paciente.^{55,56}

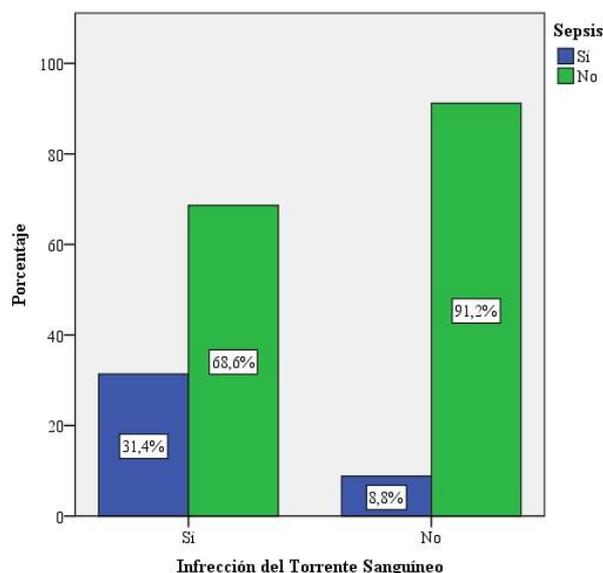


Figura 5. Gráfico de barras de la distribución de sepsis entre los grupos de infección del torrente sanguíneo. *Fuente: Autor.*

Del total de pacientes sometidos a TPH en el presente trabajo de investigación, solo 30 pacientes tuvieron registro de sepsis en su historia clínica. La sepsis se define como una respuesta sistémica y perjudicial del huésped a la infección que conduce a sepsis severa (disfunción orgánica aguda secundaria a infección documentada o sospechada) y shock séptico (sepsis severa más hipotensión no revertida con resucitación fluida).⁵⁷ En la UTMO para la identificación de la disfunción orgánica, se emplea la puntuación de SOFA (evaluación secuencial de falla orgánica, por sus siglas en inglés) ya que una variación mayor a dos puntos en ésta refleja un riesgo de mortalidad global de 10% en la población general.⁵⁸

De estos 30 pacientes con registro de sepsis, solo 16 tuvieron hemocultivos positivos. Es decir, en los pacientes que desarrollaron sepsis existió una tasa de recuperación microbiológica del 53%. Los restantes 14 pacientes con registro de sepsis no tuvieron hemocultivos positivos y por lo tanto no pertenecen al grupo de pacientes que desarrollaron ITS.

De los 51 pacientes que desarrollaron ITS, 31,4% tuvieron registro de sepsis registrado en su historia clínica (restante 68,8% no tuvo registro de sepsis). Este hallazgo es congruente con lo descrito por Ferreira y colaboradores donde solo 35,5% del total de pacientes que tuvieron ITS, desarrollaron disfunción orgánica asociada a la infección.⁴ Otros estudios como el de Russo y colaboradores presentan una frecuencia de sepsis aún menor (13% del total de ITS).⁵⁰ Por su parte solo un 8,8% de los pacientes que no desarrollaron ITS tuvieron registro de sepsis. El desarrollo de sepsis en esta población se ha asociado con elevada mortalidad.⁵⁹

Resulta interesante notar que no todos los pacientes que desarrollaron ITS presentan un registro de sepsis. La razón detrás de este hallazgo es un tema que requiere mayor análisis. Como se ha descrito, la UTMO de SOLCA realiza hemocultivos rutinariamente a los pacientes receptores de TPH, sin necesidad de que presenten signos y síntomas de respuesta inflamatoria sistémica. Este hecho podría contribuir a una identificación excesiva de microorganismos que estén generando bacteriemia transitoria.

Por otra parte, varios pacientes que si presentaron disfunción orgánica y desarrollaron ITS secundaria a un foco infeccioso identificado, fueron registrados únicamente con el diagnóstico de la infección primaria mas no con la denominación de sepsis. Este hallazgo es descrito más adelante. Cabe recalcar que estas son especulaciones del autor y que no hay evidencia de que la ausencia de registro de sepsis en la evolución clínica de un receptor de TPH, haya influenciado de manera negativa el manejo de estos pacientes durante su episodio de ITS. En la tabla 6, a continuación, se identifican los focos infecciosos de las ITS.

ITS	Pediátrica (n=15)		Adultos (n=36)		Total (n=51)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Secundaria	13	86.7%	31	86.1%	44	86.3%
CVC	5	33.3%	18	50.0%	23	45.1%
GI	2	13.3%	1	2.8%	3	5.9%
ITU	1	6.7%	2	5.6%	3	5.9%
NEU	3	20.0%	7	19.4%	10	19.6%
ORL	1	6.7%	2	5.6%	3	5.9%
PPB	1	6.7%	1	2.8%	2	3.9%
Primaria	2	13.3%	5	13.9%	7	13.7%

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje de los focos infecciosos identificados en los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, estratificado por edad. *Fuente: Autor.*

De los 51 pacientes que desarrollaron una ITS, 7 no tenían un foco de infección identificado (que corresponde al 13,7%). Por esta razón fueron clasificados como pacientes únicamente con neutropenia febril, es decir presentaron una ITS primaria. Los restantes 44 pacientes si tuvieron un foco de infección identificado (que corresponde al 86,3%). La ITS secundaria a infección del catéter venoso central fue la más frecuente (45,1% del total de pacientes con ITS), seguida por la ITS secundaria a neumonía (19,6%).

La infección del catéter venoso central es una causa establecida de ITS. Se define la infección del catéter venoso central como la infección de piel / tejidos blandos en el sitio de inserción del catéter (o a una distancia de 2 cm en el caso de los catéteres tunelizados) que presente drenaje purulento, dolor localizado y cultivo positivo que coincida con la bacteria aislada en el hemocultivo.⁶⁰

Otros trabajos de han presentado al tracto gastrointestinal como el principal foco de infección, alcanzando porcentajes de hasta 40% en ocasiones.^{17,20} Ferreira y colaboradores reportaron que la colonización intestinal previa es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ITS, además de ser un factor de impacto en el desenlace del paciente.^{4,61} El protocolo de manejo del paciente trasplantado en la UTMO-SOLCA incluye tratamiento antibiótico para la descolonización intestinal, este hecho podría contribuir a la baja frecuencia de ITS secundarias a un foco infeccioso gastrointestinal.

De los 3 pacientes que tuvieron a la infección del tracto urinario como foco de su ITS, en 2 hemocultivos se aisló *S. maltophilia* y en 1 se aisló *K. pneumoniae*. Estos hallazgos resultan interesantes, pues está descrito que la bacteriemia por *S. maltophilia* tiene como foco infeccioso más común a la infección asociada a catéter y que la infección de tracto urinario se encuentra entre las manifestaciones menos frecuentes causadas por esta bacteria.⁶²

Por su parte de los 3 pacientes que tuvieron a la infección otorrinolaringológica como foco de de su ITS, en 2 hemocultivos se asiló *S. hominis* y en 1 se aisló él única caso de *Candida albicans* reportado. Penetración a través de mucosas orales es probablemente el mecanismo más común por el que *C. albicans* ingresa al torrente sanguíneo en pacientes neutropénicos.⁶³ La baja prevalencia de hongos como causa de ITS en esta población podría atribuirse a que la UTMO-SOLCA administra profilaxis fúngica con Fluconazol como parte de su protocolo de manejo a los pacientes receptores de TPH.

Cabe recalcar que algunos pacientes con ITS secundaria presentaron signos de disfunción orgánica, pero no tuvieron registro de sepsis en su hoja de evolución. En estos casos se consideró la disfunción orgánica como parte del proceso infeccioso inicial que facilitó la aparición de la ITS, siendo reportada únicamente como Neumonía o ITU complicada. El registro de los pacientes que presentan sepsis, independientemente del foco infeccioso, podría ser pertinente para un análisis estadístico más detallado a futuro.

BGN	Amikacina			Amp/Sulb			Ceftriaxona			Ceftazidima		
	N	R	S	N	R	S	N	R	S	N	R	S
<i>K. pneumoniae</i>	10	0%	80%	9	67%	22%	10	70%	30%	10	70%	30%
<i>E. coli</i>	4	0%	100%	5	80%	20%	4	50%	50%	5	60%	40%
<i>A. baumannii</i>	4	25%	50%	4	25%	75%	7	14%	0%	7	14%	71%
<i>S. maltophilia</i>	3	67%	33%	3	100%	0%	3	100%	0%	3	33%	67%
<i>P. aeruginosa</i>	3	0%	100%	2	100%	0%	3	100%	0%	3	0%	67%
<i>Pseudomona spp</i>	3	0%	100%	2	100%	0%	4	25%	50%	4	0%	100%
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0%	100%	1	0%	100%	1	0%	100%	1	0%	100%
<i>Enterobacte amnigenus</i>	1	0%	100%	1	100%	0%	1	0%	100%	1	100%	0%

BGN	Cefepime			Tigaciclina			Ciprofloxacina			Levofloxacina		
	N	R	S	N	R	S	N	R	S	N	R	S
<i>K. pneumoniae</i>	10	60%	40%	6	0%	60%	10	60%	40%	3	33%	33%
<i>E. coli</i>	5	60%	40%	3	0%	100%	6	33%	50%	3	0%	67%
<i>A. baumannii</i>	7	14%	57%	2	0%	100%	7	0%	100%	4	0%	100%
<i>S. maltophilia</i>	3	100%	0%	1	0%	100%	3	100%	0%	2	0%	100%
<i>P. aeruginosa</i>	3	33%	67%	2	100%	0%	3	33%	67%	1	100%	0%
<i>Pseudomona spp</i>	4	0%	100%	3	0%	33%	4	25%	75%	2	0%	100%
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0%	100%	1	0%	100%	1	0%	100%			
<i>Enterobacte amnigenus</i>	1	0%	100%	1	100%	0%	1	100%	0%	1	100%	0%

BGN	Gentamicina			Tobramicina			Trim/Sulf			Colistina		
	N	R	S	N	R	S	N	R	S	N	R	S
<i>K. pneumoniae</i>	10	40%	60%	3	33%	33%	4	50%	50%	5	0%	100%
<i>E. coli</i>	6	67%	33%	3	33%	67%	1	100%	0%	3	0%	100%
<i>A. baumannii</i>	7	14%	86%	4	25%	50%	5	40%	60%	2	0%	100%
<i>S. maltophilia</i>	3	67%	0%	2	100%	0%	2	0%	100%	1	0%	100%
<i>P. aeruginosa</i>	3	0%	67%	1	0%	100%	1	0%	100%	2	0%	100%
<i>Pseudomona spp</i>	4	0%	75%	2	0%	100%	2	100%	0%	2	0%	100%
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0%	100%							1	0%	100%
<i>Enterobacte amnigenus</i>	1%	0%	100%	1	0%	100%	1	100%	0%			

BGN	Piper/Tazo			Imipenem			Meropenem			Ertapenem		
	N	R	S	N	R	S	N	R	S	N	R	S
<i>K. pneumoniae</i>	9	11%	67%	8	13%	88%	9	11	89%	10	20%	70%
<i>E. coli</i>	6	0%	67%	6	0%	100%	4	0%	100%	6	0%	100%
<i>A. baumannii</i>	2	0%	100%	3	0%	100%	7	0%	86%	•		
<i>S. maltophilia</i>	3	67%	33%	3	67%	0%	3	67%	33%	1	0%	100%
<i>P. aeruginosa</i>	2	0%	100%	3	0%	67%	3	0%	67%	1	0%	100%
<i>Pseudomona spp</i>	4	0%	100%	4	25%	75%	3	0%	100%	•		
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0%	100%	1	0%	100%	1	0%	100%	1	0%	100%
<i>Enterobacte amnigenus</i>	1	100%	0%	1	0%	100%	1	100%	0%	1	0%	100%

BGN	Doripenem			Aztreonam		
	N	R	S	N	R	S
<i>K. pneumoniae</i>	5	20%	80%	3	67%	33%
<i>E. coli</i>	3	0%	100%	•		
<i>A. baumannii</i>	2	0%	100%	•		
<i>S. maltophilia</i>	1	0%	100%	2	100%	0%
<i>P. aeruginosa</i>	2	0%	100%	1	100%	0%
<i>Pseudomona spp</i>	•			1	0%	100%
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0%	100%	•		
<i>Enterobacte amnigenus</i>	•			1	0%	100%

Tabla 7. Perfil antimicrobiano de las BGN aisladas en los pacientes receptores de TPH. *Fuente: Autor.* *Los antibióticos marcados con un punto no fueron incluidos en el antibiograma de las bacterias especificadas.

El perfil antimicrobiano de *K. pneumoniae* en la población de estudio muestra una sensibilidad <50% para los beta-lactámicos no carbapenémicos, lo cual incluye ceftriaxona (30% sensible), ceftazidima (30%), cefepime (40%) y ampicilina-sulbactam (22%). Lo mismo ocurre con la fluoroquinolonas ciprofloxacina (40%) y levofloxacina (33%). En lo que respecta a los aminoglucósidos se encontró una mayor sensibilidad para la amikacina (80%), seguido por gentamicina (60%) y por último tobramicina (33%). Esta información es congruente con lo generalmente reportado en

los antibiogramas de esta bacteria en informes internacionales y guarda relación con previo trabajos de investigación que han encontrado patrones similares.^{4,64,65}

Para piperacilina-tazobactam, único representante de las ureidopenicilinas, *K. pneumoniae* presentó una sensibilidad mayor a la del resto de beta-lactámicos no carbapenémicos (67% sensible). Este resultado llama la atención pues estudios similares realizados en Brasil encontraron baja sensibilidad (<30% sensible) para este antibiótico.^{4,64,65} La razón para esta diferencia podría encontrarse en el abuso de este antibiótico. La base de datos internacional ResistanceMap recolecta datos y permite la exploración interactiva de la resistencia a los antimicrobianos y las tendencias de uso de antibióticos en países de todo el mundo. Hasta el 2015 el uso de beta-lactámicos de amplio espectro, entre los que se incluyen las ureidopenicilinas, ha presentado una tendencia de uso cada vez mayor en Brasil llegando a tener 3,222 dosis diarias definidas por 1,000 individuos (DDD per 1000 Pop).⁶⁶ En Ecuador esta tendencia ha fluctuado y el uso de beta-láctamicos de amplio espectro se encuentra hasta el 2015 en 2,603 DDD per 1000 Pop. Esto ha contribuido a que la resistencia de *K. pneumoniae* en nuestro país a piperacilina-tazobactam sea < 40%.^{67,68}

El carbapenémico para el cual se presentó mayor sensibilidad fue meropenem (89% sensible), seguido de imipenem (88%), doripenem (80%) y ertapenem (70%). El departamento de microbiología reportó un solo caso de *Klebsiella* productora de carbapenemasa (KPC), de entre los diez pacientes en los que se aisló *K. pneumoniae*. Como subtipo de Enterobacteria resistente a carbapenemasa (CRE), la CDC define KPC como cualquier Enterobacteria que haya presentado no-susceptibilidad (resistencia o sensibilidad intermedia) a imipenem, meropenem de acuerdo

a métodos de prueba de susceptibilidad estándar y que sea resistente a todas las cefalosporinas de tercera generación probadas.⁶⁹

Previos estudios de investigación demuestra que la resistencia a carbapenémicos es una tendencia que va en aumento progresivamente. En el Hospital Das Clinicas de Sao Paulo se recolectó la información del perfil antimicrobiano de *K. pneumoniae* con diez años de diferencia y se encontró que la sensibilidad para carbapenémicos bajó de 73% a 20%.^{4,64} En poblaciones más parecidas a la nuestra, sin embargo, se encontró que la sensibilidad se mantenía por encima del 80%.⁶⁵ Los trabajos de titulación presentados por Avalos y Estrella respectivamente recolectaron la información de los antibiogramas de pacientes receptores de TPH del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima por un periodo acumulado de 8 años. En ambos estudios se encontró una sensibilidad para carbapenémicos del 100% en los aislamientos de *K. pneumoniae*.^{17,70}

Esta diferencia podría tener como motivo el mayor uso de carbapenémicos en la población de Brasil (9 DDD per 1000 Pop) en comparación con Ecuador y Perú (cada uno con < 1 DDD per 1000 Pop).^{66,67,71} Esta información junto con la presentada previamente sobre piperacilina-tazobactam son claros ejemplos de como el uso inapropiado y excesivo de antibióticos promueve la mayor aparición de resistencia bacteriana.

De los diez pacientes además, en cuatro se reportó la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Se define presencia de BLEE por la evidencia de falta de susceptibilidad a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. Son un grupo de enzimas transmitidas por

medio de plásmidos que cuando están presentes en BGN, suponen un desafío terapéutico en el tratamiento de pacientes hospitalizados.⁷² A pesar de no pertenecer al grupo MDRO, son clínicamente relevantes.⁷³ La sensibilidad al aztreonam de esta bacteria fue del 33%. Para tigaciclina, como único representante de las tetraciclinas, *K. pneumoniae* presentó una sensibilidad del 60%, mientras que para trimetoprim-sulfametoxazol tuvo una sensibilidad del 50% y para la colistina fue del 100%.

El perfil antimicrobiano de *E. coli* en la población de estudio muestra una sensibilidad < 50% para los beta-lactámicos no carbapenémicos: ceftriaxona (50% sensible), ceftazidima (40%), cefepime (40%) y ampicilina-sulbactam (20%). Para piperacilina-tazobactam se reportó una sensibilidad del 67%, con el restante 33% de los aislamientos reportando sensibilidad intermedia. Este hallazgo llama la atención pues en estudios similares la sensibilidad a este antibiótico alcanza valores de 88% y hasta 100%.^{4,17,65} Además el reporte del ResistanceMap establece que hasta el 2015 la resistencia de *E. coli* a piperacilina-tazobactam en Ecuador era únicamente de 7%.

Al revisar las fluoroquinolonas se reportó una sensibilidad del 50% para ciprofloxacina y de 67% para levofloxacina. Cuando se trata de los aminoglucósidos una vez más evidenciamos una mayor sensibilidad para amikacina (100% sensible), en comparación con gentamicina (33%) y tobramicina (67%). Existió un 100% de sensibilidad para tigaciclina y colistina. En la única muestra de *E. coli* en que se hizo pruebas con trimetoprim-sulfametoxazol se reportó resistencia al antibiótico.

Todas las muestras de *E. coli* presentaron sensibilidad del 100% para todos los carbapenémicos. Consecuentemente no se reportaron CRE que fueran de esta especie. Sin embargo, de los seis pacientes en los que se

aisló *E. coli*, en tres se reportó la presencia de BLEE. Esta información es congruente con lo reportado sobre los beta-lactámicos no carbapenémicos previamente. Es interesante notar como, a pesar del mayor uso de carbapenémicos en la población de Brasil, los estudios de investigación recientes reportan un 100% de sensibilidad de *E. coli* a carbapenémicos.^{4,64,65}

El perfil antimicrobiano de *A. baumannii* en la población de estudio muestra una sensibilidad del 57% para cefepime, 71% para ceftazidima y 75% para ampicilina-sulbactam. Llama la atención que no existieron aislamientos de *A. baumannii* sensible a ceftriaxona (86% presentaron susceptibilidad intermedia y el 14% restante era resistente). Para los beta-lactámicos de amplio espectro este microorganismo tuvo una elevada sensibilidad: 86% sensibles a meropenem, 100% sensibles a imipenem, doripenem y piperacilina-tazobactam. *A. baumannii* también presentó una elevada sensibilidad a las fluoroquinolonas (100% sensible a ciprofloxacina y levofloxacina). La información encontrada es congruente con el perfil antimicrobiano general de esta bacteria.⁶⁵

La sensibilidad a aminoglucósidos por su parte se mostró parcialmente disminuida, llegando solo a 50% para amikacina y tobramicina, pero alcanzado valores de 86% para gentamicina. Se reportó un 100% de sensibilidad para tigacilina y colistina. Las muestras de *A. baumannii* además mostraron una sensibilidad del 60% a trimetopim-sulfametoxazol.

Las muestras en las que se aisló *S. maltophilia* no presentaron en general sensibilidad para betaláctimos: 0% de muestras sensibles para ceftriaxona, cefepime y ampicilina-sulbactam (presentando 100% de

resistencia para cada uno de estos antibióticos). A pesar de esto, se observó una sensibilidad del 67% para ceftazidima en la población de estudio. Para piperacilina-tazobactam se reportó una sensibilidad del 33%. En lo que respecta a las fluoroquinolonas existió un 0% de sensibilidad para ciprofloxacina, pero un 100% de sensibilidad para levofloxacina.

En el caso de los aminoglucósidos existió también una sensibilidad general disminuida para amikacina (33% sensibles), gentamicina y tobramicina (0% sensibles en ambos casos). Se reportó un 100% de sensibilidad para trimetoprim-sulfametoxazol, colistina y tigaciclina (solo se hicieron pruebas en una muestra para estos dos últimos antibióticos). Al referirnos a los carbapenémicos la menor sensibilidad se reportó para imipenem (0% sensibles), seguido por meropenem (33%). En la única muestra de *S. maltophilia* en que se hizo pruebas con ertapenem y doripenem se reportó sensibilidad al antibiótico. Para aztreonam existió 0% de sensibilidad (todas las muestras fueron resistentes).

El perfil antimicrobiano de *P. aeruginosa* presentó 0% de sensibilidad para ampicilina-sulbactam y ceftriaxona, pero mostró una sensibilidad del 67% para las cefalosporinas anti-pseudomonas: ceftazidima y cefepime. Para piperacilina-tazobactam tuvo una sensibilidad del 100%. Esta información nos habla de que no existe una alta prevalencia de *P. aeruginosa* resistente en la población de estudio. El estudio publicado por Ferreira y colaboradores el 2018, mostró una sensibilidad del 0% a piperacilina-tazobactam y cefepime en 13 muestras que aislaron esta bacteria. El trabajo de investigación realizado por Oliveira y colaboradores el 2007 también estudió 13 muestras en las que se aisló *P. aeruginosa*, pero presentó una sensibilidad del 62.5% para ceftazidima y cefepime y del 50% para piperacilina-tazobactam.^{4,64}

Estas diferencias en los resultados podrían explicarse por el incremento que existe anualmente en el uso de penicilinas de amplio espectro (ureidopenicilinas) en Brasil, al igual que por el actual uso de las mismas que es mayor en ese país en comparación con Ecuador.^{66,67} Se evidencia, una vez más, como el uso excesivo de penicilinas de amplio espectro promueve el desarrollo de más resistencia en diferentes especies bacterianas.

Respecto a los aminoglucósidos los aislamientos de *P. aeruginosa* presentaron una sensibilidad general elevada para amikacina, tobramicina (100% sensibles a ambos antibiótico) y gentamicina (67%). Se reportó un 67% de sensibilidad para ciprofloxacina y en la única muestra en la que se probó levofloxacina se reportó resistencia al antibiótico. Esta sensibilidad es mayor a la que presentaron pacientes en los trabajos de investigación similares realizados en Brasil que se están utilizando como referencia.^{4,65} Esta bacteria además demostró una sensibilidad del 100% para trimetoprim-sulfametoxazol y colistina, al mismo tiempo que una sensibilidad del 0% para tigaciclina y aztreonam.

En general las muestras aisladas de *P. aeruginosa* presentan una sensibilidad elevada a carbapenémicos, siendo mayor para ertapenem y doripenem (100% sensibles a ambos antibiótico), y menor para meropenem y ertapenem (67% sensibles a ambos antibióticos).

Las restantes especies de *Pseudomonas* aisladas corresponden a *P. luteola* y *P. fluorescent*, las cuales presentaron sensibilidad mayor que *P. aeruginosa* a la mayoría de los antibióticos. Se reportó un 100% se

sensibilidad a las cefalosporinas anti-pseudomona (ceftazidima y cefepime) y a la piperacilina-tazobactam, mientras que para el resto de beta-lactámicos tuvieron baja sensibilidad: ampicilin-sulbactam (0% sensibles) y ceftriaxona (50%). En lo que respecta al resto de antibióticos, se reportó una sensibilidad del 100% a todos con excepción de tigacilina (33%), ciprofloxacina (75%), gentamicina (75%), imipenem (75%) y trimetoprim-sulfametoxazol (0%).

BGP	Oxacilina			Penicilina			Ampicilina			Ampi/Sulb		
	N	R	S	N	R	S	N	R	S	N	R	S
<i>S. aureus</i>	5	100%	0%	5	80%	0%	1	0%	0%	1	100%	0%
<i>S. hominis</i>	5	40%	60%	5	20%	40%	4	50%	0%	1	100%	0%
<i>S. epidermidis</i>	2	50%	50%	3	0%	67%	1	0%	0%	3	33%	67%
<i>S. saprophyticus</i>	1	100%	0%	•			•			1	100%	0%
<i>S. intermedius</i>	1	100%	0%	•			•			1	100%	0%

BGP	Amoxi/Clav			Ceftriaxona			Quinu/Dalfo			Rifampicina		
	N	R	S	N	R	S	N	R	S	N	R	S
<i>S. aureus</i>	1	100%	0%	1	100%	0%	1	0%	100%	5	0%	100%
<i>S. hominis</i>	4	50%	50%	1	100%	0%	4	0%	100%	5	0%	100%
<i>S. epidermidis</i>	3	33%	67%	3	67%	0%	3	33%	67%	3	0%	67%
<i>S. saprophyticus</i>	1	100%	0%	1	100%	0%	•			1	100%	0%
<i>S. intermedius</i>	1	100%	0%	1	100%	0%	•			1	0%	100%

BGP	Vancomicina			Eritromicina			Clindamicina			Tetraciclina		
	N	R	S	N	R	S	N	R	S	N	R	S
<i>S. aureus</i>	5	0%	100%	5	60%	20%	5	60%	20%	4	50%	50%
<i>S. hominis</i>	5	0%	100%	4	75%	25%	5	40%	60%	4	25%	75%
<i>S. epidermidis</i>	3	0%	100%	3	33%	67%	3	33%	67%	3	33%	67%
<i>S. saprophyticus</i>	1	0%	100%	1	100%	0%	1	100%	0%	1	100%	0%
<i>S. intermedius</i>	1	0%	100%	1	100%	0%	1	100%	0%	1	0%	100%

BGP	Ciprofloxacina			Levofloxacina			Moxifloxacina			Gentamicina		
	N	R	S	N	R	S	N	R	S	N	R	S
<i>S. aureus</i>	5	60%	40%	5	20%	40%	5	20%	80%	5	20%	80%
<i>S. hominis</i>	5	40%	60%	2	100%	0%	2	0%	100%	5	40%	60%
<i>S. epidermidis</i>	2	100%	0%	3	67%	33%	3	67%	33%	3	67%	33%
<i>S. saprophyticus</i>	1	100%	0%	1	100%	0%	1	100%	0%	1	100%	0%
<i>S. intermedius</i>	1	0%	100%	1	0%	100%	1	0%	100%	1	100%	0%

BGP	Trim/Sulf			Linezolid		
	N	R	S	N	R	S
<i>S. aureus</i>	5	20%	80%	5	0%	100%
<i>S. hominis</i>	4	75%	25%	5	0%	100%
<i>S. epidermidis</i>	3	67%	33%	2	0%	100%
<i>S. saprophyticus</i>	1	100%	0%	1	0%	100%
<i>S. intermedius</i>			•	1	0%	100%

Tabla 8. Perfil antimicrobiano de las BGP aisladas en los pacientes receptores de TPH. *Fuente: Autor.*

Al analizar el perfil antimicrobiano de las bacterias gram-positivas aisladas en la población de estudio, se evidenció que el total de *S. aureus* (5 aislamientos) pertenecieron al grupo MRSA (*S. aureus* resistente a meticilina, por sus siglas en inglés). La definición de MRSA de acuerdo a los parámetros de la CDC incluye a todos los cultivos de *S. aureus* que presentaron resistencia a oxacilina o ceftiofina de acuerdo a métodos de prueba de susceptibilidad estándar.⁷⁴

Esta información es congruente con lo reportado en trabajos de investigación similares, como el realizado por Ferreira y colaboradores donde la única muestra de *S. aureus* pertenecía al grupo MRSA. Para el resto de beta-lactámicos la sensibilidad fue nula: 0% de muestras sensibles para penicilina, ampicilina, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulánico y ceftriaxona.

En lo que respecta a los glicopéptidos se reportó una sensibilidad del 100% para vancomicina. La fluoroquinolona para la cual se presentó mayor sensibilidad fue moxifloxacina (80% sensibles), seguida por ciprofloxacina y levofloxacina (40% para cada antibiótico). Todas las muestras de *S. aureus* mostraron sensibilidad para rifampicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina (100% de muestras sensibles para cada antibiótico). Se reportó además una sensibilidad del 80% para gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. Para el resto de antibióticos la sensibilidad fue baja: 50% para tetraciclina y 20% tanto para clindamicina como para eritromicina.

Se aislaron 5 muestras de *S. hominis* en la población de estudio, la misma cantidad que *S. aureus*. Se reportó una sensibilidad del 60% para oxacilina, 50% para amoxicilina-clavulánico y 40% para penicilina. Para el resto de beta-lactámicos no existieron muestras sensibles. Todas las muestras mostraron sensibilidad para vancomicina (100% sensibles), al igual que para rifampicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina. Al igual que en *S. aureus* la fluoroquinolona para la cual se presentó mayor sensibilidad fue Moxifloxacina (100% sensibles), seguido por Ciprofloxacina (60%). No se reportó sensibilidad para Levofloxacino.

Para los siguientes antibióticos se reportó una sensibilidad mayor en *S. hominis* que en *S. aureus*: tetraciclina (75% sensibles), clindamicina (60%), eritromicina (25%). Para trimetoprim-sulfametoxazol, por su parte, se reportó una sensibilidad menor (25%). Todas las muestras de *S. hominis* se mostraron sensibles a linezolid.

Se aislaron 3 muestras de *S. epidermidis* en la población de estudio, reportándose una sensibilidad del 50% para oxacilina. En lo que respecta al resto de los beta-lactámicos se presentó un 67% de sensibilidad para penicilina, ampicilina-sulbactam y amoxicilina-clavulánico, mientras que ampicilina y ceftriaxona no tuvieron muestras sensibles.

Todas las muestras fueron susceptibles a vancomicina y linezolid (100% sensibles). Se reportó un 67% de sensibilidad para los siguientes antibióticos: quinupristina-dalfopristina, rifampicina, eritromicina, clindamicina y tetraciclina. Esta bacteria fue la especie de *Staphylococcus* con menor susceptibilidad a fluoroquinolonas de entre todas las bacterias gram-positivas estudiadas, reportando baja sensibilidad para ciprofloxacina (0%), levofloxacina y moxifloxacina (33%). Se reportó una sensibilidad del 33% a gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. Todas las muestras de *S. epidermidis* se mostraron sensibles a linezolid.

Llama la atención la sensibilidad relativamente alta a oxacilina que se reporta en las especies de *Staphylococcus* coagulasa negativos, cuando se compara con la sensibilidad nula de *S. aureus* a este antibiótico. Si bien reportes de perfil antimicrobiano de *Staphylococcus* coagulasa negativos de origen hospitalario en el Ecuador indican una resistencia baja a oxacilina (29%), sigue destacando este resultado en esta población. El trabajo de investigación realizado por Ferreira y colaboradores reportó que el 100% de *Staphylococcus* coagulasa negativos aislados en su unidad de TPH eran resistentes a oxacilina. De manera similar, reportan. La sensibilidad reportada a glicopéptidos en todas las especies fue del 100%, lo cual guarda también relación con lo reportado en la literatura.^{4,65,70}

Microorganismo		Aislamientos resistentes			
Gram Positivos	N	Resistente a Oxacilina		Resistente a Vancomicina	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>S. aureus</i>	5	5	100%	0	0%
<i>S. hominis</i>	5	2	40%	0	0%
<i>S. epidermidis</i>	3	1	33%	0	0%
<i>S. saprophyticus</i>	1	1	100%	0	0%
<i>S. intermedius</i>	1	1	100%	0	0%
TOTAL BGP	15	10	67%	0	0%

Gram Negativos	N	Productoras de BLEE		CRE	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>K. pneumoniae</i>	10	4	40%	1	10%
<i>A. Baumannii</i>	7	0	0%	0	0%
<i>E. coli</i>	6	3	50%	0	0%
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	3	0	0%	0	0%
<i>P. aeruginosa</i>	3	0	0%	0	0%
<i>Pseudomona spp</i>	4	0	0%	0	0%
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0	0%	0	0%
<i>Enterobacter amnigenus</i>	1	0	0%	0	0%
TOTAL BGN	35	7	20%	1	3%

Tabla 9. Frecuencia y porcentaje de microorganismos resistentes aislados en los pacientes con infecciones de torrente sanguíneo. *Fuente:* Autor.

Un total de 10 microorganismos gram-positivos aislados, presentaron resistencia a oxacilina, lo que representa el 67% de todos los microorganismos gram-positivos. Ningún microorganismos gram-positivo presentó resistencia a vancomicina (sensibilidad del 100%). Entre los factores de riesgo para resistencia a oxacilina se enlistan una estancia hospitalaria prolongada, lesiones cutáneas abiertas y EICH, entre otros.⁷⁵

Un total de 7 microorganismos gram-negativos aislados, fueron productores de BLEE, lo que corresponde al 20% de todos los microorganismos gram-negativos. Además 1 solo aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* perteneció al grupo KPC. La prolongada estancia hospitalaria y exposición previa a carbapenémicos se enlistan como los principales factores de riesgo para el desarrollo de este patrón de resistencia.

Principales Características	Infección del Torrente Sanguíneo		valor p	
	Presencia (n=51)	Ausencia (n=159)		
Sexo, n (%)	Femenino	17 (33,3)	63 (39,6)	0.421
	Masculino	34 (66,7)	96 (60,4)	
Edad (años), media \pm DE		33 \pm 20	28 \pm 18	0.281
EICH, n (%)		8 (15,7)	21 (13,2)	0.655
CMV (+) previo ATPH, n (%)		13 (25,5)	42 (26,4)	0.896
Mortalidad a los 100 días, n (%)		9 (60)	9 (31)	0.064
Grado de mucositis, n (%)	Grado 0	16 (31,4)	60 (37,7)	0.021
	Grado 1	0	15 (9,4)	
	Grado 2	7 (13,7)	35 (22)	
	Grado 3	13 (25,5)	25 (15,7)	
	Grado 4	15 (29,4)	24 (14,1)	
Tipo de trasplante, n (%)	Alogénico	16 (31,4)	67 (42,1)	0.285
	Autólogo	29 (56,9)	81 (50,9)	
	TSCU	6 (11,8)	11 (6,9)	
Duración de neutropenia, n (%)	<15 días	42 (82,4)	134 (84,3)	0.938
	15 a 30 días	6 (11,8)	16 (10,1)	
	>30 días	3 (5,9)	9 (5,7)	
Duración de neutropenia, media \pm DE		12 \pm 11	11 \pm 10	0.943

Tabla 10. Análisis univariado de la asociación entre las principales características clínico-epidemiológicas con la presencia de ITS en pacientes receptores de TPH. *Fuente: autor*

Utilizando los métodos estadísticos especificados en el marco teórico, se procedió a analizar las variables de estudio con el fin de identificar si alguna de ellas se relacionaba con el desarrollo de infección del torrente sanguíneo en la población de estudio. De esta manera se comparó a los pacientes receptores de TPH que desarrollaron ITS con los que no desarrollaron ITS. Se determinó como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$ para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95%.

Luego de analizar todas las variables y su relación con la presencia de ITS, se evidenció que la mayoría no presentó una asociación estadísticamente significativa. En la tabla 9 se han incluido únicamente aquellas variables que tuvieron un valor $p < 1$. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre los pacientes que desarrollaron sepsis y los que presentaron ITS. Esta relación lógica, evidenciada por el presente trabajo de investigación, resulta interesante cuando se analiza desde la perspectiva de que la tasa de recuperación microbiológica en los pacientes que tuvieron sepsis no fue del 100%. Hubieron 14 pacientes en los que el resultado del hemocultivo fue negativo a pesar de haber presentado signos clínicos de sepsis. Esto habla de que aún los métodos modernos de identificación microbiológica en sangre no alcanzan una eficacia completa.

La presencia de mucositis (representado por los grados 1 a 4) se encontró asociada a la presencia de ITS en la población de estudio. Si bien algunos trabajos de investigación similares no han logrado reportar una asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el desarrollo de ITS,⁴ sigue siendo un factor de riesgo identificado para el desarrollo de esta complicación en la población de pacientes receptores de TPH.^{7,20} Por otra lado, en el presente trabajo de investigación, a diferencia de trabajos parecidos, no se encontró asociación entre ITS y duración de neutropenia ni EICH.^{20,50}

Una variable que destaca es la mortalidad a los 100 días. De los 51 pacientes que presentaron ITS, 15 han fallecido. De estos 15 paciente fallecidos, 9 fallecieron dentro de los primeros 100 días post-TPH lo que representa el 60% del total de pacientes con ITS que fallecieron. Por su parte de los 159 pacientes que no presentaron ITS, 29 han fallecido. De estos 29 pacientes fallecidos, 9 fallecieron dentro de los primeros 100 días post-TPH lo que representa el 31% del total de pacientes que no desarrollaron ITS y fallecieron. Es decir del total de pacientes con ITS que fallecen, el 60% ocurre dentro de los primeros 100 días post-TPH, un porcentaje mayor al de los pacientes sin ITS.

La mortalidad dentro de los primeros 100 días post-TPH son un indicador fiable de mortalidad asociada al procedimiento y sus complicaciones. Si bien esta comparación deja en evidencia que hay una mayor proporción de pacientes con ITS que fallecen dentro de los primeros 100 días post-TPH, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de ITS y la mortalidad a los primeros 100 días post-TPH. Sin embargo, con un valor $p=0.064$, se puede reportar que existe una clara tendencia hacia la significancia estadística. La razón detrás de la falta de significancia estadística podría estar en que la población de estudio es poco abundante. Podría ser también que otra variable sea la causante de esta elevada mortalidad a los 100 días en los pacientes con ITS, pero identificar esta causa está fuera de los alcances de esta tesis.^{5,6}

Resulta interesante evidenciar además que la mayoría de pacientes que fallecieron, dentro del grupo que desarrolló ITS, tuvieron a BGN aisladas en sus hemocultivos. Es más, la proporción entre aislamientos de BGN y BGP es de 2:1 independientemente de si el análisis es del total de

pacientes que desarrollaron ITS (10 aislamientos de BGN y 5 aislamientos de BGP), o de los pacientes que desarrollaron ITS y fallecieron dentro de los primeros 100 días post-TPH (6 aislamientos de BGN y 3 aislamientos de BGP).

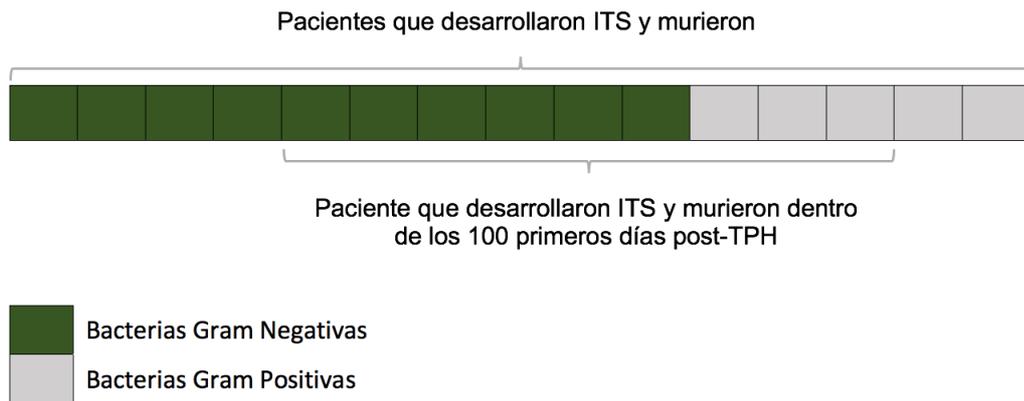


Figura 6. Esquema de distribución de los pacientes que murieron dentro de la población que desarrolló ITS. *Fuente: Autor*

Del total de pacientes que fallecieron, solo un aislamiento de bacteria gram-negativas perteneció al grupo MDRO. Llamen la atención este hallazgos cuando se comparan con lo que reportan estudios similares, donde si bien la muerte era un evento más frecuente es pacientes que desarrollaron ITS por bacterias gram-negativos, estas bacterias solían pertenecer a la categoría de MDRO.^{14,15}

Las ITS se asocian en términos generales con una mayor mortalidad y morbilidad en los pacientes receptores de TPH. Su prevalencia es un indicador de calidad en las unidades de trasplante de médula ósea. Para su adecuado manejo es necesario que cada unidad genere sus propios

protocolos en base a el conocimiento de los principales microorganismos que son aislados en los hemocultivos de sus pacientes, al igual que de las características clínicas-epidemiológicas que se asocien con el desarrollo de este tipo de infecciones.

Uno de los principales pilares de estos protocolos deben los ser programas de administración adecuada de antimicrobianos (Stewardship). La revisión llevada a cabo por Snyder y colaboradores investigó los resultados de programas de administración adecuada de antimicrobianos en pacientes adultos receptores de TPH. Reportaron que de-escalonar luego de 5 días de terapia empírica de amplio espectro, no afectaba negativamente la tasa recurrencia de fiebre en pacientes adultos receptores de TPH. Esta intervención permitió registrar reducciones significativas en la utilización de antimicrobianos de amplio espectro para tratar infecciones, principalmente por bacterias gram-positivas y en menor porcentaje por bacterias gram-negativas. Se reportó así una reducción asociada de costos hospitalarios.⁷⁶

El estudio de investigación llevado a cabo por So y colaboradores reportó resultados similares en una población de pacientes con leucemia, donde estos programas eran capaces de reducir el uso de antimicrobianos sin afectar negativamente la mortalidad ni la estadía hospitalaria.⁷⁷

Se ha demostrado que es factible y necesaria la aplicación de los principios de administración de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos, como los pacientes receptores de TPH. Este tipo de intervenciones son capaces de reducir el consumo de antibióticos y mejorar los resultados en esta población de pacientes.^{78,79}

Entre las fortalezas del presente trabajo de investigación se encuentran las condiciones bajo las cuales son seleccionados los pacientes para ser sometidos a un TPH en la UTMO de SOLCA, Guayaquil. En todo trasplante alogénico que se realiza en esta unidad debe existir un 100% de histocompatibilidad HLA entre donante y receptor. De esta manera no hay influencia de esta variable en el desarrollo de ITS en la población de estudio. También es importante recalcar que la UTMO de SOLCA, Guayaquil es la unidad de TPH líder en el país con 232 trasplantes realizados desde el 2006 hasta la actualidad. Consecuentemente es el lugar ideal para realizar el presente trabajo de investigación, contribuyendo de esta manera a la investigación y avance del conocimiento en este tema desde la perspectiva del Ecuador.^{10,11}

En lo que respecta a las limitaciones del trabajo de investigación se encuentra que es un estudio uni-céntrico y que contó con una baja cantidad de pacientes para el periodo de tiempo estudiado (en comparación con unidades de TPH internacionales). Además resulta importante hacer notar que el proceso para identificación bacteriana y del perfil antimicrobiano se ha ido modificando levemente con el paso de los años, razón por la cual no todos los antibióticos fueron evaluados en todas las muestras aisladas de bacterias. Este mismo proceso de aprendizaje ha ocurrido también en el programa de control de infecciones y en la misma UTMO, lo cual impide que toda la información recolectada de los últimos 10 años sea homogénea. La misma naturaleza retrospectiva del diseño metodológico no permite garantizar que se haya encontrado estandarizada la información revisada.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se evidenció que casi una cuarta parte de los pacientes sometidos a TPH presentaron al menos un episodio de ITS. Existe un predominio de bacterias gram-negativas como la causa de estas infecciones, siendo *Klebsiella pneumoniae* la bacteria más comúnmente aislada en los hemocultivos. La infección del CVC fue la causa más frecuente de ITS.

Todas las bacterias gram-negativas se mostraron altamente sensibles a colistina y meropenem. Se reportó únicamente una bacteria que pertenecía al grupo CRE y 7 productoras de BLEE. Todas las bacterias gram-positivas aisladas pertenecen a la familia *Staphylococcus* y se mostraron altamente sensibles a vancomicina y linezolid. Todas las especies de *Staphylococcus aureus* pertenecieron al grupo MRSA, mientras que las especies de *Staphylococcus coagulans* negativos mostraron una mayor sensibilidad a oxacilina.

La presencia de mucositis presentó una relación significativa con el desarrollo de ITS en receptores de TPH. La presencia de sepsis también se asoció con la de ITS. Para las demás variables de estudio no se observó una relación de asociación. Si bien no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la ITS y la mortalidad a los 100 días post-TPH, resultó evidente que hay una mayor proporción de pacientes que fallecieron a los 100 días dentro de la población que desarrolló ITS.

Se recomienda aprovechar los resultados del perfil antimicrobiano presentado en este trabajo de investigación para contribuir al desarrollo de

un continuo programa de vigilancia local de las infecciones en la UTMO. Este programa debería incluir un seguimiento estrecho al consumo de antibióticos, los patrones de resistencia a antibióticos y el resultado final de los pacientes que sufren estas complicaciones en la unidad. De esta manera se espera aportar a la realización de protocolos y algoritmos multidisciplinarios para el diagnóstico, prevención y tratamiento de esta complicación en pacientes receptores de TPH. Especialmente en lo que respecta a planes para la administración adecuada de antimicrobianos (Stewardship).

Finalmente, se recomienda la realización de futuros estudios que analicen más a fondo la asociación de las variables clínicas y epidemiológicas con el desarrollo de ITS en esta población, idealmente de diseño prospectivo, con el fin de identificar las situaciones predisponentes a la aparición de estas complicaciones y establecer consecuentemente métodos efectivos de prevención a futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lennard AL, Jackson GH. Stem cell transplantation. *West J Med.* 2001 Jul;175(1):42–6.
2. Arora M, Sun C-L, Ness KK, Teh JB, Wu J, Francisco L, et al. Physiologic Frailty in Nonelderly Hematopoietic Cell Transplantation Patients: Results From the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 1;2(10):1277–86.
3. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem cell transplantation: Bacterial infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec;10(4):228–32.
4. Ferreira AM, Moreira F, Guimaraes T, Spadão F, Ramos JF, Batista MV, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of multi-drug-resistant bloodstream infections in haematopoietic stem cell transplant recipients: importance of previous gut colonization. *Journal of Hospital Infection.* 2018 Sep 1;100(1):83–91.
5. Camacho AM, Camps IR. Infección nosocomial en el paciente receptor de un trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2014;32(6):386–395.
6. García Cadenas I. Complicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos: Enfermedad de Injerto Contra el Receptor y predisposición a infecciones. Estrategias de mejora. [Tesis doctoral]. [Barcelona, España]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017.
7. El-Mahallawy H, Samir I, Abdel Fattah R, Kadry D, El-Kholy A. Source, pattern and antibiotic resistance of blood stream infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2014 Jun;26(2):73–7.
8. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, Bruno B, Gualandi F, Occhini D, et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2009;15(1):47–53.
9. WBMT. Media Fact Sheet: 1 Million Blood Stem Cell Transplants Worldwide [Internet]. Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) - Nongovernmental Organization in official relations with the WHO. 2014 [cited 2019 Feb 15]. Available from: <https://www.wbmt.org/general-information-bylaws-presentations>

10. INDOT. Datos estadísticos de la actividad de donación y Trasplantes de órganos, tejidos y células. Ecuador: Instituto Nacional de Donación y Trasplante de órganos, tejidos y células - Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2015.
11. Hidalgo M. Análisis de factibilidad para la implementación de una unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Ecuador. [Quito, Ecuador]: Universidad San Francisco de Quito USFQ; 2018.
12. Ortega M, Rovira M, Almela M, Marco F, de la Bellacasa JP, Martínez JA, et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Annals of Hematology*. 2005 Jan;84(1):40–6.
13. Blennow O, Ljungman P, Sparrelid E, Mattsson J, Remberger M. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis*. 2014 Feb;16(1):106–14.
14. Wang L, Wang Y, Fan X, Tang W, Hu J. Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(45):e1931.
15. Lipari FG, Zárate AH, García JJ, Basquíera AL, Caeiro JP, Lipari FG, et al. Infección del torrente sanguíneo en pacientes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos. Siete años de experiencia con adultos y niños. *Revista chilena de infectología*. 2017 Dec;34(6):535–8.
16. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infectious Disease Clinics*. 2010;24(2):257–272.
17. Estrella Casabona AM. Perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2009-2014 [Trabajo para optar]. [Lima, Perú]: Universidad Privada Juan Bautista; 2019.
18. Ortega Ortega M, others. Análisis de costes sanitarios y no sanitarios asociados al tratamiento oncológico en pacientes con neoplasia hematológica desde una perspectiva económica [Tesis doctoral]. [Granada, España]: Universidad de Granada; 2016.
19. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-Term Survival and Late Deaths After

- Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2230–9.
20. Patriarca F, Cigana C, Massimo D, Lazzarotto D, Geromin A, Isola M, et al. Risk Factors and Outcomes of Infections by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017 Feb 1;23(2):333–9.
 21. MSP. Prioridades de investigación en salud 2013-2017. Ecuador: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2013.
 22. Rovira M, Ruiz Camps I. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2007 Aug 1;25(7):477–86.
 23. Canut-Blasco A, Calvo J, Rodríguez-Díaz JC, Martínez-Martínez L. Informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Oct 1;34(8):524–30.
 24. McCann S, Byrne JL, Rovira M, Shaw P, Ribaud P, Sica S, et al. Outbreaks of infectious diseases in stem cell transplant units: a silent cause of death for patients and transplant programmes. *Bone Marrow Transplantation*. 2004 Mar 1;33(5):519–29.
 25. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(17):1813–1826.
 26. Petersdorf E, Socié G. The HLA System in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Immune Biology of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Elsevier; 2019. p. 15–32.
 27. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *Jama*. 2010;303(16):1617–1624.
 28. Maldonado B, Ruiz G, Reyes S, Lam M, Maldonado S. Enfermedad injerto contra Huésped. *Revista Oncología*. 2016;20(3–4):77–84.
 29. Williams C. Conditioning Regimens in Hematopoietic Stem Cell Transplant: The Role of Pharmacokinetic-Directed Therapy [Internet]. *Medscape*. 2011 [cited 2019 Mar 8]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/742433>
 30. Burns M, Singh AK, Hofer CC, Zhang Y, Wallace PK, Chen GL, et al. Impact of conditioning regimen on peripheral blood hematopoietic cell transplant. *World J Clin Oncol*. 2019 Feb 24;10(2):86–97.
 31. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Aguirre CHG, Jaime-Pérez JC. Trasplante no mieloablatoivo de células progenitoras

hematopoyéticas. Mitos y realidades. *Revista de investigación clínica*. 2005;57(2):291–297.

32. Lynch MF. Correlación del grado de compatibilidad hla con la enfermedad injerto contra huésped en alotrasplante de células hematopoyéticas en solca en la última década. [Guayaquil, Ecuador]: Universidad de Especialidades Espíritu Santo; 2017.
33. Jaime Fagundo JC, Dorticós Balea E, Pavón Morán V, Jauma Rojo AJ, Cortina Rosales L. Aspectos inmunológicos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2006 Dec;22(3):0–0.
34. Yuste JR, Pozo JL del, Quetglás EG, Azanza JR. Infecciones más comunes en el paciente trasplantado. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2006 Aug;29:175–205.
35. Wingard JR. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 Mar 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation>
36. Mullighan CG, Heatley SL, Danner S, Dean MM, Doherty K, Hahn U, et al. Mannose-binding lectin status is associated with risk of major infection following myeloablative sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):2120–8.
37. Villasís-Keever A, Mosqueda JL. Infecciones en trasplante de médula ósea. *Revista de investigación clínica*. 2005;57(2):381–386.
38. Yan C-H, Wang Y, Mo X-D, Sun Y-Q, Wang F-R, Fu H-X, et al. Incidence, Risk Factors, Microbiology and Outcomes of Pre-engraftment Bloodstream Infection After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Comparison With HLA-identical Sibling Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 13;67(suppl_2):S162–73.
39. Ge J, Yang T, Zhang L, Zhang X, Zhu X, Tang B, et al. The incidence, risk factors and outcomes of early bloodstream infection in patients with malignant hematologic disease after unrelated cord blood transplantation: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 13;18(1):654.
40. Han T, Huang X, Liu K, Liu D, Chen H, Han W, et al. [Blood stream infections during agranulocytosis period after hematopoietic stem cell transplantation in one single center]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011 Aug;50(8):654–8.
41. Sano H, Hilinski JA, Qayed M, Applegate K, Newton JG, Watkins B, et al. Early blood stream infection following allogeneic hematopoietic

stem cell transplantation is a risk factor for acute grade III-IV GVHD in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2).

42. Poutsiaka D, Price L, Ucuzian A, Chan G, Miller K, Snyderman D. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone marrow transplantation*. 2007;40(1):63.
43. Han QZ, Chen Y, Yang H, Zhang XF, Chen J, Wu DP, et al. [Incidence of blood stream infections of 1265 patients with hematopoietic stem cell transplantation and analysis of pathogenic bacteria]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017 Nov 14;38(11):930–3.
44. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*. 2012;18(3):268–281.
45. Asamblea Nacional. Constitución de la República del Ecuador [Internet]. 2008. Available from: https://www.asambleanacional.gob.ec/sites/default/files/documents/old/constitucion_de_bolsillo.pdf
46. CES - Consejo de Educación Superior. Ley Orgánica de Educación Superior LOES [Internet]. 2010. Available from: <https://www.epn.edu.ec/wp-content/uploads/2018/08/LOES.pdf>
47. Fernández-Plaza S, Reques-Llorente B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral*. 2016;20(7):465–74.
48. Vicent MG, Pérez MD. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón en hemato-oncología pediátrica. *Revista Española de*. 2007;63(6):491–496.
49. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, Kauffman CA, Avery RK, Husain S, et al. Infections in hematopoietic cell transplant recipients: results from the organ transplant infection project, a multicenter, prospective, cohort study. In: *Open forum infectious diseases*. Oxford University Press US; 2017. p. ofx050.
50. Russo R, Mendes ET, Levin AS, Dulley F, Oliveira MS, Shikanai-Yasuda MA, et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: risk factors for hospitalization and death. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2019;61.
51. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, Mikulska M, Akan H, Yañez San Segundo L, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods

causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: intercontinental prospective study of the infectious diseases working party of the European bone marrow transplantation group. *Clinical infectious diseases*. 2017;65(11):1819–1828.

52. Sarmiento M, Lira P, Ocqueteau M, Rodríguez MA, García MJ, Jara V, et al. Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014. *Revista médica de Chile*. 2014 Dec;142(12):1497–501.
53. Labarca JA, Leber AL, Kern VL, Territo MC, Brankovic LE, Bruckner DA, et al. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia in Allogenic Bone Marrow Transplant Patients: Role of Severe Neutropenia and Mucositis. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan 1;30(1):195–7.
54. Yeshurun M, Gafter-Gvili A, Thaler M, Keller N, Nagler A, Shimoni A. Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single center experience. *Infection*. 2010 Jun 1;38(3):211–5.
55. Wang N, Neilan AM, Klompas M. *Staphylococcus Intermedius* Infections: Case Report and Literature Review. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2013 Jan 22;5(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892614/>
56. Viau R, Hujer AM, Hujer KM, Bonomo RA, Jump RLP. Are *Staphylococcus intermedius* Infections in Humans Cases of Mistaken Identity? A Case Series and Literature Review. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul 17;2(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4536328/>
57. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):165–228.
58. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(3):259–272.
59. Kumar G, Ahmad S, Taneja A, Patel J, Guddati AK, Nanchal R, et al. Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients*. *Crit Care Med*. 2015 Feb;43(2):411–21.
60. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H, Babikir R, Finke J, Frank U, et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic

and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 May;31(9):795–801.

61. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(7):905–914.
62. Micozzi A, Venditti M, Monaco M, Friedrich A, Taglietti F, Santilli S, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clinical infectious diseases*. 2000;31(3):705–711.
63. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2008;27(11):1071–1078.
64. Oliveira A, De Souza M, Carvalho-Dias V, Ruiz M, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 2007;39(12):775.
65. Organización Panamericana de la Salud PAHO. Informe Anual de la Red de Monitoreo / Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos y de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud - OPS/PAHO [Internet]. 2014. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2014-cha-informe-anual-relavra.pdf>
66. The Center for Disease Dynamics Economics & Policy. ResistanceMap:Antibiotic use in Brazil [Internet]. ResistanceMap. [cited 2019 Aug 26]. Available from: <https://resistancemap.cddep.org/CountryPage.php?countryId=67&country=Brazil+>
67. The Center for Disease Dynamics Economics & Policy. ResistanceMap:Antibiotic use in Ecuador [Internet]. ResistanceMap. [cited 2019 Aug 26]. Available from: <https://resistancemap.cddep.org/CountryPage.php?countryId=73&country=Ecuador+>
68. The Center for Disease Dynamics Economics & Policy. ResistanceMap:Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* in Ecuador [Internet]. ResistanceMap. [cited 2019 Aug 26]. Available from: <https://resistancemap.cddep.org/CountryPage.php?countryId=73&country=Ecuador+>
69. van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know. *Virulence*. 2017 Apr 12;8(4):379–82.

70. Avalos Valdez AC. Agentes etiológicos aislados en las infecciones bacterianas y su perfil de susceptibilidad en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [Trabajo para optar]. [Lima, Perú]: Universidad Nacional de Trujillo; 2019.
71. The Center for Disease Dynamics Economics & Policy. ResistanceMap:Antibiotic use in Peru [Internet]. ResistanceMap. [cited 2019 Aug 26]. Available from: <https://resistancemap.cddep.org/CountryPage.php?countryId=86&country=Peru+>
72. Rawat D, Nair D. Extended-spectrum β -lactamases in Gram Negative Bacteria. *Journal of global infectious diseases*. 2010;2(3):263.
73. CDC. Background | MDRO Management | Guidelines Library | Infection Control | CDC [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/mdro/background.html>
74. Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-Resistant Organism & Clostridium difficile Infection (MDRO/CDI) Module. [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 21]. Available from: www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro_cdadcurrent.pdf
75. Alp S, Akova M. Antibacterial Resistance in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2017 Jan 1;9(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224809/>
76. Snyder M, Pasikhova Y, Baluch A. Early Antimicrobial De-escalation and Stewardship in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Retrospective Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx226.
77. So M, Mamdani MM, Morris AM, Lau TTY, Broady R, Deotare U, et al. Effect of an antimicrobial stewardship programme on antimicrobial utilisation and costs in patients with leukaemia: a retrospective controlled study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Aug;24(8):882–8.
78. Pillinger KE, Bouchard J, Withers ST, Mediwala K, McGee EU, Gibson GM, et al. Inpatient Antibiotic Stewardship Interventions in the Adult Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Population: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother*. 2020 Jun;54(6):594–610.
79. Robilotti E, Holubar M, Seo SK, Deresinski S. Feasibility and applicability of antimicrobial stewardship in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Aug;30(4):346–53.

ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD	
SEXO	
CODIGO	
DIAGNÓSTICO PRIMARIO	
TIPO DE TRANSPLANTE	

INFECCION DEL TORRENTE SANGUÍNEO	
BACTERIA AISLADA DEL HEMOCULTIVO	

GRADO DE MUCOSITIS	
DURACIÓN DE NEUTROPENIA	
PRESENCIA DE EICH	
ACONDICIONAMIENTO	
SEROLOGÍA PARA CMV PREVIO A TPH	

SEPSIS	
FOCO INFECCIOSO	

**ANEXO 2: TABLA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS DE
ANTIBIOGRAMA DE BACTERIAS GRAM-POSITIVAS**

ANTIBIOTICOS	BACTERIA GRAM-POSITIVA					
	INTERMEDIO	RESISTENTE		SENSIBLE		TOTAL
	#	#	%	#	%	
OXACILINA						
PENICILINA						
AMPICILINA						
AMPICILINA/SULBACTAM						
AMOXICILINA/CLAVULÁNICO						
CEFTRIAXONA						
QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA						
RIFAMPICINA						
VANCOMICINA						
ERITROMICINA						
CLINDAMICINA						
TETRACICLINA						
CIPROFLOXACINA						
LEVOFLOXACINA						
MOXIFLOXACINA						
GENTAMICINA						
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL						
LINEZOLID						

**ANEXO 3: TABLA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS DE
ANTIBIOGRAMA DE BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS**

ANTIBIOTICOS	BACTERIA GRAM-NEGATIVA					TOTAL
	INTERMEDIO	RESISTENTE		SENSIBLE		
	#	#	%	#	%	
AMIKACINA						
AMPICILINA/SULBACTAM						
CEFTRIAXONA						
CEFTAZIDIMA						
CEFEPIME						
TIGACICLINA						
CIPROFLOXACINA						
LEVOFLOXACINA						
GENTAMICINA						
TOBRAMICINA						
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL						
COLISTINA						
PIPERACILINA/AZOBACTAM						
IMIPENEM						
MEROPENEM						
ERTAPENEM						
DORIPENEM						
AZTREONAM						

ANEXO 4: CARTA DE APROBACIÓN DE SOLCA-GUAYAQUIL



SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR
MATRIZ GUAYAQUIL

Abril 11 del 2019
Oficio 2019-078-DI

Doctor
Pedro Barberán Torres
Decano Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Presente

De mis consideraciones:

Por medio del presente me permito saludarlo y, al mismo tiempo informo a usted que ha sido autorizado el tema de trabajo de titulación: "Perfil Antimicrobiano y Caracterización Clínico-Epidemiológica de las Infecciones del Torrente Sanguíneo en Pacientes Receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos de SOLCA-Guayaquil"; trabajo que será realizado por el estudiante Martín Nicolás García Paz, bajo la supervisión del Dr. Carlos García Cruz.

Atentamente,

Dra. Tannia Rivera Rivera
Jefe. Dpto. Docencia e Investigación.

C.c.: Archivo.
/Alexandra

ANEXO 5: REPORTE DE ORIGINALIDAD SAFE ASSIGN

9/7/2020

Originality Report

SafeAssign Originality Report

100%

Ver el informe anterior del 02/05/2019

WASHINGTON RENE ALEMAN ESPINOZA

Puntuación total: ● Riesgo bajo 7 %

UUID de trabajo: 4756307d9e54c19a1832801327a

Número total de informes 1	Coincidencia máxima 7 % <small>Tesis Martín Nicolás García Paz</small>	Coincidencia promedio 7 %	Enviado el 07/09/20 <small>07:15 GMT-3</small>	Cuentas de palabras promedio 16.490 <small>166.440 Tesis Martín Nicolás García Paz</small>
--------------------------------------	---	-------------------------------------	---	---

● Documento adjunto 1 7 %

Cuentas de palabras: 16.490
Tesis Martín Nicolás García Paz

Archivo de documentos institucionales (3)

5 %

Documento del estudiante	Documento del usuario	Documento del usuario
Documento del usuario	Documento del usuario	Documento del usuario
Documento del estudiante	Documento del estudiante	Documento del estudiante

Internet (6)

2 %

uat	ur	galvanesita
ur	ufo	ar
salabogata	spu	ur

Fuentes principales (3)

Documento del estudiante	Documento del usuario	Documento del usuario
--------------------------	-----------------------	-----------------------

Fuentes excluidas (0)

UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: PERFIL ANTIMICROBIANO Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SOLCA-GUAYAQUIL, FEBRERO 2009-NOVIEMBRE 2018

TÍTULO ACADÉMICO: TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: MARTÍN NICOLÁS GARCÍA PAZ

TUTOR: WASHINGTON ALEMAN ESPINOZA

SAMBORONDÓN, AGOSTO 2019

1

RESUMEN

Las infecciones del torrente sanguíneo son una de las principales complicaciones en individuos que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el presente estudio se busca establecer el perfil antimicrobiano y determinar las características clínico-epidemiológicas de estas infecciones en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) de SOLCA-Guayaquil. Es un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal realizado durante el periodo febrero-2009 a noviembre-2018. Se recolectaron datos clínico-epidemiológicos mediante una ficha clínica, al igual que los reportes de antibiograma de los pacientes que presentaron infección del torrente sanguíneo. Los datos obtenidos se analizaron con el software estadístico SPSS, aplicando medidas de porcentaje, frecuencia y relación por Test Chi-cuadrado y U Mann-Whitney. Dentro de los resultados se encontró una prevalencia de infección del torrente sanguíneo de 24,3%. El principal foco infeccioso identificado fue el catéter venoso central (45,7%) y las bacterias gram-negativas fueron los agentes etiológicos más frecuentes (68,5%), seguidos por bacterias gram-positivas (29,5%) y hongos (2,0%). *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más comúnmente aislado en hemocultivos (19,6%). Se reportan 8 bacterias gram-negativas aisladas que pertenecieron al grupo de MDR (multi-drogo resistentes). Todas las *Staphylococcus aureus* aislados se mostraron resistentes a oxacilina. Existió una relación estadísticamente significativa entre la presencia de mucoides y la de ITS (p=0,021). Se recomienda aprovechar los resultados del perfil antimicrobiano presentados en este trabajo de investigación para contribuir al desarrollo de un continuo programa de vigilancia local de las infecciones en la UTMO que contribuya a la administración adecuada de antimicrobianos (Stewardship) INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un término genérico que denomina a una serie de diversos procesos terapéuticos con el potencial de salvar vidas en pacientes que sufren patologías onco-hematológicas. En última instancia el objetivo del TPH es donar progenitores hematopoyéticos a un receptor. En el caso del TPH alógeno, es los progenitores hematopoyéticos son recolectados de la médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical de un donante sano compatible, mientras que en el caso del TPH autólogo, los progenitores son recolectados de la médula ósea o sangre periférica del mismo paciente que los recibe.¹

Se ha demostrado que el proceso terapéutico para recibir un TPH predispone a una fragilidad fisiológica importante.2 Esta realidad es consecuencia de los tratamientos inmunosupresores de alta intensidad que forman parte del procedimiento y que buscan lograr una correcta integración del injerto, los progenitores hematopoyéticos, el receptor y evitar la aparición de enfermedad injerto contra huésped (EICH). Los regímenes de acondicionamiento y la terapia post-trasplante generan una depleción inmune severa de considerable duración. Consecuentemente los pacientes receptores de TPH son vulnerables a complicaciones infecciosas, las cuales suelen aparecer temprano en el periodo post-trasplante.³

A pesar de los avances en la medicina de trasplante, como la aplicación de antibióticos profilácticos, regímenes de acondicionamiento con intensidad reducida y mejoramiento de la terapia sofezán, las infecciones bacterianas son actualmente el principal reto en el cuidado de pacientes que han recibido TPH. 4-5 La incidencia de infecciones bacterianas varía entre un 20 a 40% en centros de trasplante de América y Europa. Suponen una de las principales causas de mortalidad intra-hospitalaria y se han descrito como la causa de muerte en 20% de los pacientes que reciben TPH.⁶

El tipo de infección bacteriana más predominante en pacientes con neutropenia es la infección del torrente sanguíneo (ITS), también descrita como bacteremia. Las principales

https://uees.blackboard.com/webapps/mdb-sa-BB5e972cd7801f/originalityReport/ultra/course_id=_174320_1&paperId=3370012051&print=true&download... 1/19