

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN
PACIENTES TRASPLANTADOS DE PRECURSORES
HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2009-2014.**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

ESTRELLA CASABONA ALIDA MARÍA

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE

MÉDICO CIRUJANO

LIMA – PERÚ

2019

ASESOR:

Dr. CARRASCO PERRIGO JUAN

AGRADECIMIENTO:

Al Dr. BRYSON MALCA WALTER por su apoyo permanente durante este camino hacia la culminación del presente trabajo, al Dr. CHAVEZ LENCINAS CARLOS por su orientación y apoyo, Dr. CARRASCO PERRIGO JUAN quién por su orientación en el proceso y desarrollo de la tesis.

DEDICATORIA:

A Dios, a MARÍA ISABEL, ALIDA OLGA Y
A TEÓFILO ALBERTO.

RESUMEN

Objetivo: Describir el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos (TPH) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (ESSALUD) 2009-2014.

Metodología: Es un estudio tipo cualitativo, retrospectivo, observacional, que incluyó un total de 142 pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. **Resultados:** se encontró que los TPH con mayor frecuencia se realizaron en pacientes de sexo masculino 74%, edad promedio 44 años, Mieloma Múltiple representó el 35.9%, de tipo autólogo 57.7% y sangre periférica 96.5%; neutropenia febril 66%, foco gastrointestinal 24.6% y bacteriemias 10.6%, predominando Gram positivas 73.2% seguida de Gram negativas 26.8%, *S. epidermidis* se reportó en 66.7% de bacteriemias con sensibilidad del 46% a ciprofloxacino, 28% oxacilina, 40% eritromicina y 66% clindamicina; *K.pneumoniae* fue 100% sensible a aminoglicosidos, carbapenems y levofloxacino, 28% a oxacilina, 40% eritromicina y 66.7% a clindamicina, se tuvo un aislamiento de *K. pneumoniae* Blee+ en cultivo de secreción uretral. *E. coli* reporta resistencia a cefalosporina de cuarta generación y ciprofloxacino, *P. aeruginosa* fue 100% sensible a aminoglicosidos, carbapenems y fluoroquinolonas. **Conclusiones:** El perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes TPH muestra una mayor frecuencia de aislamiento de Gram positivos siendo *S. epidermidis* el agente asociado con mayor frecuencia a bacteriemias.

Palabras claves; Perfil microbiológico, infección bacteriana, trasplante de precursores hematopoyéticos, bacteriemia

ABSTRACT

Objective: To describe the microbiological profile of bacterial infections in patients transplanted with hematopoietic precursors (TPH) at the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins (ESSALUD) between 2009 and 2014.

Methods: It is a qualitative, retrospective, observational study that included a total of 142 patients with hematopoietic progenitor transplantation.

Results: It was found that TPHs were most frequently performed in male patients 74%, mean age 44 years, Multiple myeloma represented 35.9%, AUTÓLOGOUS type 57.7% and peripheral blood 96.5%; febrile neutropenia 66%, gastrointestinal focus 24.6% and bacteremia 10.6%, predominantly Gram positive 73.2% followed by gram negative 26.8%, *S. epidermidis* was reported in 66.7% of bacteremia with sensitivity of 46% to ciprofloxacin, 28% oxacillin, 40% erythromycin and 66% clindamycin; *K.pneumoniae* was 100% responsive to aminoglycosides, carbapenems and levofloxacin, 28% to oxacillin, 40% erythromycin and 66.7% to clindamycin, and *K. pneumoniae* Blee + was isolated in culture of urethral secretion. *E coli* reported resistance to fourth generation cephalosporin and ciprofloxacin, *P. aeruginosa* was 100% sensitive to aminoglycosides, carbapenems and fluoroquinolones. **Conclusions:** The microbiological profile of bacterial infections in TPH patients shows a higher frequency of isolation of Gram positive being *S. epidermidis* the agent most frequently associated with bacteriemias.

Keywords: Microbiological profile, bacterial infection, transplantation of hematopoietic precursors, bacteremia.

INTRODUCCIÓN

Diversas enfermedades oncohematológicas tales como leucemias, linfomas, síndromes mielodisplásicos, entre otras, tienen como tratamiento el trasplante de progenitores hematopoyéticos, sin embargo, unas de las complicaciones de este tratamiento vienen a ser las infecciones que representan las principales causas de morbi-mortalidad que se ven incrementadas en las etapas de neutropenia.

De acuerdo a los datos de la red mundial de trasplante de sangre y MÉDULA, en el mundo durante el año 2010 se realizaron 58 733 trasplantes entre autólogos y alogénicos, 26% más que en el 2006. En Perú de acuerdo a los datos del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) el costo aproximado de un trasplante de médula ósea realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) es de 180 mil soles para un paciente afiliado al Seguro Integral de Salud que contaba con un familiar donante compatible.

En el año 2015 en el HNERM se realizaron 436 trasplantes de órganos de los cuales 123 fueron Trasplantes de Precusores Hematopoyéticos (TPH), la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del HNERM desde el año 1997 hasta el año 2015 ha realizado 870 TPH a pacientes con leucemia, insuficiencia medular, mieloma múltiple o linfoma. Entre enero a junio del 2016 realizaron 40 TPH.

El trabajo de investigación consta de cinco capítulos distribuidos de la siguiente manera:

- a. Capítulo I: Conformado por el planteamiento del problema de estudio, el objetivo general y los objetivos específicos, la justificación del problema a nivel teórico, práctico, metodológico y económico-social; la delimitación del área de estudio y limitación de la investigación.
- b. Capítulo II: Se describe los antecedentes de la investigación, la base teórica que abarca Conceptos sobre Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, clasificación, fuente de células madre, tipo de trasplante, Infecciones en trasplante de progenitores hematopoyéticos, etiología.

- c. Capítulo III: Comprende el tipo de investigación, el cual fue cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo; la población estuvo conformada por 247 pacientes y la muestra conformada por 144 pacientes con dos pérdidas teniendo finalmente 142 pacientes que ingresaron al estudio, además abarca las técnicas e instrumentos de recolección de datos, diseño de recolección de datos y procesamiento y análisis de datos.
- d. Capítulo IV: Abarca los resultados a los que se llegaron en la investigación además de la discusión del estudio comparando con los antecedentes recopilados.
- e. Capítulo V: Conformado por las conclusiones y recomendaciones de la investigación.

ÍNDICE

CARÁTULA	I
ASESOR	II
AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCIÓN	VII
ÍNDICE	IX
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE GRÁFICOS	XIII
LISTA DE ANEXOS	XV
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.2.1 GENERAL.....	2
1.2.2 ESPECÍFICOS.....	2
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	3
1.4 DELIMITACIÓN DEL AREA DE ESTUDIO.....	4
1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
1.6 OBJETIVOS.....	5
1.6.1 GENERAL.....	5
1.6.2 ESPECÍFICOS.....	5
1.7 PROPOSITO.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	7
2.2 BASE TEÓRICA.....	17
2.3 MARCO CONCEPTUAL.....	25
2.4 HIPÓTESIS.....	35

2.4.1	GENERAL	35
2.4.2	ESPECÍFICOS	35
2.5	VARIABLES	35
2.6	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TERMINOS	36
CAPÍTULO III:	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	39
3.1	DISEÑO METODOLÓGICO	39
3.1.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	39
3.1.2	NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	39
3.2	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	40
3.3	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN	41
3.4	DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	41
3.5	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	42
3.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	42
CAPÍTULO IV:	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	43
4.1	RESULTADOS	43
4.2	DISCUSION.....	57
CAPÍTULO V:	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	59
5.1	CONCLUSIONES	59
5.2	RECOMENDACIONES.....	61
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
	ANEXOS.....	70

LISTA DE TABLAS

TABLA N°1: MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	43
TABLA N°2: TIPO DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	44
TABLA N°3: PERFIL DE SENSIBILIDAD DE MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014.....	45
TABLA N°4: PERFIL DE SENSIBILIDAD DE MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014.....	47
TABLA N°5: FRECUENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	49
TABLA N°6: FOCO DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	50
TABLA N°7: FRECUENCIA DE BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	51
TABLA N° 8: SEXO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014.....	52
TABLA N°9: EDAD DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014.....	53
TABLA N°10: DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014.....	54

TABLA N°11: TIPO DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014.....	55
TABLA N°12: FUENTE DE CÉLULAS MADRE DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	56

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO N°1: MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	43
GRÁFICO N°2: TIPO DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	44
GRÁFICO N°3: PERFIL DE SENSIBILIDAD DE MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	46
GRÁFICO N°4: PERFIL DE SENSIBILIDAD DE MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	48
GRÁFICO N°5: FRECUENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	49
GRÁFICO N°6: FOCO DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	50
GRÁFICO N°7: FRECUENCIA DE BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	51
GRÁFICO N°8: SEXO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	52
GRÁFICO N°9: EDAD DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	53
GRÁFICO N°10: DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	54

GRÁFICO N°11: TIPO DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014.....	55
GRÁFICO N°12: FUENTE DE CÉLULAS MADRE DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HNERM LIMA PERÚ 2009-2014	56

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N°1: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	71
ANEXO N°2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	74
ANEXO N°3: VALIDEZ DE INSTRUMENTOS – CONSULTA DE EXPERTOS	76
ANEXO N°4: MATRIZ DE CONSISTENCIA	77
ANEXO N°5: MAPA GEOPOLITICO HNERM	80

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversas enfermedades oncohematológicas tales como leucemias, linfomas, síndromes mielodisplásicos, entre otras, tienen como tratamiento el trasplante de progenitores hematopoyéticos, sin embargo una de las posibles complicaciones de este tratamiento son las infecciones, debido a las condiciones de inmunosupresión de los pacientes, las infecciones constituyen así una de las principales causas de morbilidad y mortalidad las mismas que se incrementan durante las etapas de neutropenia.

De acuerdo a los datos de la red mundial de trasplante de sangre y MÉDULA ósea, en el mundo durante el año 2010 se realizaron 58 733 trasplantes entre autólogos y alogénicos. En el año 2015 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se realizaron 436 trasplantes de órganos de los cuales 123 fueron Trasplantes de Precursores Hematopoyéticos (TPH), la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del HNERM desde el año 1997 hasta el año 2015 ha realizado 870 TPH a pacientes con leucemia, insuficiencia medular, mieloma múltiple o linfoma y entre enero a junio del 2016 realizaron 40 Trasplantes de Precursores Hematopoyéticos¹⁻⁵.

En el HNERM no se tienen estudios previos sobre el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con Trasplante de Precursores Hematopoyéticos siendo este conocimiento fundamental para realizar un manejo terapéutico adecuado y racional por este motivo se realiza el presente estudio planteándonos el siguiente problema.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. GENERAL

¿Cuál es el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?

1.2.2. ESPECÍFICOS

- ¿Cuáles son las características de las Infecciones documentadas microbiológicamente en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?
- ¿Cuál es el perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?
- ¿Cuál es la frecuencia y foco de neutropenia febril en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?
- ¿Cuál es la frecuencia y tipos de microorganismos aislados en bacteriemias en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?
- ¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?

1.3. JUSTIFICACIÓN

1.3.1. Justificación Teórica: Se busca generar reflexión y debate académico sobre las infecciones bacterianas y el perfil microbiológico en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos ya que una de las principales complicaciones que se presenta en este grupo de pacientes son las infecciones bacterianas las que constituyen una de las principales causas de morbilidad así como de mortalidad.

1.3.2. Justificación Práctica: En el presente estudio de investigación se busca ayudar a evitar o prevenir complicaciones asociadas a las infecciones bacterianas, así como su adecuado abordaje en relación al perfil de resistencia de las mismas.

1.3.3. Justificación Metodológica: Para el logro de los objetivos del presente estudio se acude al empleo de la técnica de investigación como la revisión de los registros de atenciones de los pacientes, de las historias clínicas y su análisis estadístico. Con ello se pretende conocer el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes.

1.3.4. Justificación Económica Social: Las infecciones bacterianas constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, además genera costos económicos elevados para la Institución y representa un impacto emocional considerable para el paciente y su familia. El conocer el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas permitirá reducir gastos innecesarios en los tratamientos de estos pacientes, así mismo se podría disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada a estas complicaciones

1.4. DELIMITACIÓN DEL AREA DE ESTUDIO

1.4.1. Delimitación espacial: El estudio será realizado en el servicio de Onco Hematología – Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se encuentra ubicado en Av Edgardo Rebagliati 490, Jesús María 15072, en la provincia y departamento de Lima-Perú.

1.4.2. Delimitación temporal: El estudio se realizó durante el periodo 2009 al 2014.

1.4.3. Delimitación social: la población incluyó a Pacientes sometidos a trasplantes de precursores hematopoyéticos atendidos en el HNERM durante los años 2009-2014.

1.4.4. Delimitación conceptual: conocer el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. El presente estudio fue factible y viable dada la disponibilidad y accesibilidad a los recursos y medios necesarios.

1.5.2. Respecto a los recursos humanos no se encontraron limitaciones para el desarrollo de la investigación.

1.5.3. Se encontró cierta limitación respecto a la información de trabajos de investigación sobre el conocimiento previo del perfil microbiológico de

las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos a nivel nacional.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de las Infecciones documentadas microbiológicamente en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú 2009-2014.
- Describir el perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú 2009-2014.
- Conocer la frecuencia y foco de neutropenia febril en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú 2009-2014.
- Conocer la frecuencia y tipos de microorganismos aislados en bacteriemias en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014.

- Describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú 2009-2014.

1.7. PROPÓSITO

Contribuir con la vigilancia epidemiológica, la evaluación de los procesos infecciosos bacterianos, la mejora del enfoque terapéutico antibacteriano y con el impacto de este último sobre el tiempo de supervivencia de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En el estudio español realizado por Gudiol C., y colaboradores entre Enero 2006 hasta Agosto 2013 sobre la etiología y características clínicas de las infecciones del torrente sanguíneo en los periodos pre y post injerto de pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos, estudio tipo observacional en el que incluyeron 172 pacientes con un total de 100 episodios de infecciones del torrente sanguíneo en el periodo pre injerto comparados con 89 episodios en el post injerto, se reportó que la neumonía así como las infecciones gastrointestinales fueron frecuentes en el grupo de las infecciones de inicio tardío, mientras que la mucositis fue más frecuente en el grupo de infecciones de inicio reciente, así mismo, en el estudio se reporta que los organismos Gram positivos predominaron sobre los organismos Gram negativos, *Streptococcus pneumoniae* fue más frecuente en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo de inicio tardío. El estudio concluye que las infecciones del torrente sanguíneo de inicio tardío causaron alta tasa de casos fatales, así mismo las infecciones del torrente sanguíneo por *S. pneumoniae* fueron frecuentes después del trasplante⁶.

Krull M., y colaboradores realizan el estudio sobre la emergencia de *Enterococcus faecium* que reporta resistencia tanto a linezolid como a vancomicina en un centro de trasplante de progenitores hematopoyético (TPH) estudio realizado en el Hospital Universitario de Essen y en el Centro de Cáncer de Alemania del Este durante los años 2014 al 2015, desarrollan un análisis retrospectivo en el que ingresan 394 pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 20 de los cuales presentaron *E. faecium* vancomicino y linezolid resistente. Este fue el primer reporte que se

realizó sobre la presencia de *E. faecium* vancomicino y linezolid resistente en el departamento de TPH en Alemania⁷.

En Corea, Seúl, Centro Médico Gil de la Universidad de Gachon, los investigadores Hong J., y colaboradores realizan un estudio sobre la comparación en las características de las bacteriemias entre trasplantes alogénicos y autólogos de progenitores hematopoyéticos entre el periodo Noviembre 2002 hasta Junio 2012, se reportaron bacteriemias en una etapa inicial en pacientes con trasplante autólogo vs alogénico (12.1 días vs 32.8 días). Los factores de riesgo en el estudio fueron el no recibir profilaxis antibiótica y el tener proteína C reactiva sérica elevada. Los factores de riesgo independientes fueron PCR elevado y enfermedad de injerto contra huésped (EICH) \geq grado 2. El estudio concluyó que las principales diferencias se originaron principalmente por el impacto de bacteriemias en el periodo post trasplante las cuales fueron relacionadas a enfermedad de injerto contra huésped agudo⁸.

Kimura M., y colaboradores, en su estudio sobre el brote de bacteriemias por *Streptococcus viridans* en pacientes que recibieron trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas los que recibieron previamente profilaxis con levofloxacino, investigación realizada en el hospital Toranomon en Japón entre Enero 2011 hasta Agosto 2013, es un estudio retrospectivo que incluyó historias clínicas de 184 pacientes trasplantados que recibieron profilaxis con levofloxacino, 28% de los pacientes experimentaron bacteriemia por *Streptococcus viridans*, estos pacientes fueron tratados con cefepime o piperacilina/tazobactam. Las tasas de susceptibilidad de *Streptococcus viridans* para levofloxacino, cefepime, piperacilina / tazobactam, meropenem y vancomicina fueron 0%, 95%, 100%, 100% y 100% respectivamente. En conclusión, los beta-lactámicos anti-pseudomónicos con incremento de actividad anti *Streptococcus viridans* como monoterapia podrían ser un

tratamiento óptimo. La indicación de adicionar un agente anti Gram positivo empírico dependerá de los factores locales como son los resultados de susceptibilidad⁹.

En el meta-análisis de estudios controlados aleatorizados realizado por Kimura S., y colaboradores sobre profilaxis antibiótica en trasplante de progenitores hematopoyéticos, realizado en Noviembre 2013, fueron incluidos 17 estudios con 1453 pacientes, los estudios incorporados fueron de tipo prospectivo, aleatorizado, con profilaxis antibiótica sistémica administrada a los pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos, la profilaxis antibiótica fue comparada con placebo o con no recibir profilaxis en 10 ensayos y con antibióticos no absorbibles en dos ensayos. El estudio concluye que la profilaxis antibiótica disminuyó la incidencia de episodios febriles (OR 0.16, 95% IC 0.220,63), disminuyó los casos de infecciones clínicas o microbiológicamente documentadas (OR 0.38, 95% IC 0.220,63) y las bacteriemias (OR 0.31 95% IC 0.16-0.59) sin afectar significativamente a la mortalidad por cualquier causa o mortalidad relacionada a INFECCIONES¹⁰.

En el Centro Médico de la Universidad de Rochester, Estados Unidos, entre 1995 hasta 1996, Rapoport A., y colaboradores desarrollan una investigación sobre el análisis de los factores relacionados con el desarrollo de mucositis en pacientes con trasplante de tipo autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica o de médula ósea. El objetivo de la investigación fue la identificación tanto de predictores de mucositis oral como de toxicidad gastrointestinal después de recibir altas dosis de terapia. Fueron evaluados 202 pacientes y los factores asociados con incremento de mucositis oral fueron el DIAGNÓSTICO de leucemia, el uso de irradiación total, el trasplante alogénico y la recuperación tardía de neutrófilos. No se encontraron factores asociados con el desarrollo de diarrea, de mucositis oral moderada o grave fue correlacionada con infecciones sanguíneas y con la

mortalidad relacionada al trasplante. El estudio concluye que la toxicidad gastrointestinal fue la principal causa de morbilidad y de mortalidad relacionada al trasplante de progenitores hematopoyéticos¹¹.

Escobar K., y colaboradores, en su estudio sobre la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos, estudio realizado en Chile entre Enero 2007 hasta Diciembre 2011, de tipo retrospectivo en el cual analizaron 97 pacientes con un promedio de edad de 37 años, la principal indicación para ingresar al estudio fue tener diagnóstico de cáncer hematológico (84%), recibir acondicionamiento mieloablativo (90%), la insuficiencia respiratoria y el shock séptico fueron las principales causas de admisión a la unidad de cuidados intensivos (63% y 20 % respectivamente), la sobrevivida a un año de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos versus los que no ingresaron fueron de 16% vs 82% respectivamente. Los autores concluyen que la enfermedad de injerto contra huésped fue asociada significativamente con la muerte en la unidad de cuidados intensivos después de trasplante¹².

En Japón, Saitama, en el Jichi Medical University, Ugai T., y colaboradores desarrollan un análisis retrospectivo sobre los hallazgos encontrados en tomografías computarizadas de alta resolución de pacientes que tuvieron trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) y luego desarrollaron complicaciones pulmonares, estudio realizado entre Junio 2007 hasta Julio 2013, revisaron historias clínicas de 203 pacientes con TPH de los cuales 96 desarrollaron complicaciones pulmonares los que ingresaron al estudio, la presencia de enfermedad de injerto contra huésped crónico y consolidación múltiple no-segmentaria fueron asociadas significativamente con una respuesta pobre a la terapia antimicrobiana, la existencia de cavidades y derrame pleural fueron asociados con un pronóstico fatal. En conclusión, no se encontraron hallazgos específicos en tomografía

computarizada para identificar un predictor ya sea para respuesta antimicrobiana o para respuesta a corticoides, la presencia de formación cavitaria y derrame pleural podrían predecir un pobre pronóstico¹³.

El estudio italiano realizado por Mikulska M., y colaboradores entre Enero 2004 hasta Diciembre 2007 en el Hospital Martino sobre las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y la reemergencia de bacilos Gram negativos e incremento de la resistencia antibiótica, un análisis prospectivo realizado a partir de una base de datos computarizada, los datos fueron recolectados prospectivamente, el objetivo del estudio fue describir la epidemiología, características clínicas, etiología y resultado de las infecciones del torrente sanguíneo, encontraron infecciones del torrente sanguíneo en 123 pacientes, con una edad promedio de 40 años, 61% fueron varones, el diagnóstico más frecuente fue leucemia con un 59% del total, 78% de los pacientes desarrollaron al menos un episodio de infección del torrente sanguíneo, 18% presentaron dos episodios, 4% más de dos episodios. De un total de 168 episodios se aislaron 182 patógenos, 54.2% episodios fueron causados por bacterias Gram positivas (*Staphylococcus* 44%), 32.1% por bacilos Gram negativos (*E. coli* 37% y *P. aeruginosa* 26%), la prevalencia de productores de beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) entre *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter* fue de 44%(17 de 39), la resistencia a fluoroquinolonas fue frecuente en 19% de bacterias Gram positivas y 26% de bacilos Gram negativos, de los 168 episodios de bacteriemia el 77% ocurrió durante el periodo de neutropenia. En conclusión, la bacteriemia sigue siendo una complicación frecuente y potencialmente mortal en el trasplante de progenitores hematopoyéticos de tipo alogénico, la etiología de la bacteriemia puede cambiar rápidamente, requiriendo implementar nuevos esquemas de terapia empírica¹⁴.

Hanajiri R., y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo sobre las infecciones del sistema nervioso central (SNC) después del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Komagome de Tokyo, Japón entre Enero 2005 hasta Diciembre 2011, los objetivos de la investigación fueron describir las características clínicas y los resultados de las infecciones en este grupo de pacientes. Identificaron 17 casos, las infecciones se presentaron en un promedio de 38 días post trasplante, las bacterias identificadas fueron *Enterococcus* (2), *Staphylococcus* (2), *Streptococcus* (2), la incidencia acumulada de infección del SNC fue de 4.1% a 1 año y de 5.5% a los 5 años. En conclusión, la enfermedad de alto riesgo fue un factor de riesgo para desarrollar infección del SNC y que la supervivencia global a los tres años después del trasplante alogénico fue de 33% en pacientes con infección del SNC y del 53% en aquellos sin infección del SNC¹⁵.

En Centro Médico Chaim Sheba en Israel, Yeshurun M., y colaboradores, desarrollan un estudio de cohorte retrospectiva sobre las características clínicas de la infección causada por *Stenotrophomona maltophilia* en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos, durante un periodo de cuatro años un total de 570 pacientes, 19 desarrolló infección con *S. maltophilia*, 16 pacientes con trasplante alogénico y tres autólogos, 90% de los pacientes tuvieron catéter venoso central (CVC) permanente durante el proceso de infección, 58% presentó una infección polimicrobiana, 52.6% recibió carbapenems durante los meses previos, todos los aislamientos fueron susceptibles a sulfametoxazol + trimetoprim. En conclusión, *Stenotrophomona maltophilia* es un patógeno nosocomial emergente en trasplantados de progenitores hematopoyéticos, tanto en la fase neutropénica temprana y en la fase no neutropénica, se encuentra asociado a la presencia y manipulación del CVC, la remoción del CVC y la terapia antibiótica apropiada es crucial para el control de la infección¹⁶.

Zacharioudakis I., y colaboradores realizan un meta-análisis sobre infecciones por *Clostridium difficile* en la Unidad Hematopoyética en los Estados Unidos entre 1963 hasta 2014, reportaron la prevalencia de Infección por *Clostridium difficile* (CDI) entre pacientes que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos, 48 artículos fueron elegibles los cuales incluyeron 12025 pacientes, estimaron que el 7.9% de los pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos fueron diagnosticados con infección por *Clostridium difficile* durante el periodo de peri trasplante y en los periodos post-trasplante tardío, la prevalencia de CDI fue alta entre los 5120 pacientes con trasplante tipo alogénico comparados con los 4655 quienes recibieron trasplante tipo autólogo, así se espera que uno de 29 pacientes con trasplante alogénico sea diagnosticado con CDI comparado con uno de 20 pacientes con trasplante autólogo. En conclusión, CDI es común en trasplantes hematopoyéticos y la mayor parte de casos ocurre en el periodo peri trasplante, la prevalencia es nueve veces más alta que la reportada en todas las estancias hospitalaria con una tendencia de incrementarse en el tiempo¹⁷.

En el servicio de Hematología del Hospital Clínico quirúrgico Hermanos Ameijeiras en Cuba, los investigadores Moya I., y colaboradores realizaron un estudio sobre las complicaciones infecciosas en el periodo post-trasplante en el inmediato precoz de progenitores hematopoyéticos durante el periodo Enero 1985 hasta Diciembre 2008, un estudio retrospectivo y descriptivo que incluyó un total de 179 trasplantes, 127 fueron trasplantes de tipo autólogos, 45 trasplantes de tipo alogénico, la principal indicación fue linfoma no Hodgkin en 54 pacientes (30.2%), se detectaron complicaciones en 176 de los trasplantes realizados, el tiempo de aparición fue entre 4 a 7 días post trasplante y se relación a un conteo de leucocitos $< 500 \times 10^9 /L$, la forma clínica que se presentó con mayor frecuencia fue bacteriemia con 196 eventos y los gérmenes aislados fueron *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Cándida* y *Pseudomonas aeruginosa* en mayor proporción¹⁸.

Kim S., y colaboradores realizan un estudio sobre los factores de riesgo y la incidencia anual de bacteriemia causada por *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistente y multidrogo resistente en pacientes trasplantados de células madre hematopoyéticas, realizado en el Hospital Severance de Corea, entre Enero 2005 y Diciembre 2011, es un estudio de cohorte retrospectiva y caso-control. En un total de 483 pacientes trasplantados, la incidencia total de *A. baumannii* carbapenem resistente – multidrogo resistente (MDR) fue de 0.52 casos / 10 000 pacientes/día, en la mayoría de los casos la bacteriemia se desarrolló después del prendimiento, la neumonía fue el origen de las bacteriemias en todos los pacientes, 18 pacientes con bacteriemia y 3 sin bacteriemia murieron. En conclusión, los autores del estudio reportaron que la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistente –MDR en trasplantados de precursores hematopoyéticos es una complicación infecciosa fatal y se desarrolla principalmente después del prendimiento¹⁹.

Parody R, y colaboradores, en su estudio sobre las infecciones graves después del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donante no relacionado en pacientes adultos que compara los resultados después del trasplante de sangre de cordón, MÉDULA ósea y sangre periférica, estudio realizado en España entre Enero de 1997 hasta Junio 2005. Identificaron 298 infecciones graves documentadas en 140 de 192 pacientes, la frecuencia de infecciones fueron de 85% (41 de 48) en aquellos pacientes con trasplante de sangre de cordón, 69% (83 de 120) pacientes con trasplante de MÉDULA ósea y 67% (16 de 24) pacientes con trasplante de sangre periférica, se presentó una tendencia a elevarse durante el periodo inicial (antes de los 30 días en el grupo con trasplante de sangre de cordón), 29% de los pacientes tuvieron igual o más de dos episodios de infecciones graves por diferentes patógenos, antes de los 100 días post trasplante las infecciones bacterianas representaron las infecciones más severas (55%) que las infecciones fúngicas invasivas (14%) o las virales (32%), la mortalidad relacionada a las infecciones

fue la primera o segunda causa de muerte. Los autores del estudio concluyeron en que los resultados encontrados confirman la relevancia de las complicaciones infecciosas graves las cuales son fuente de morbilidad grave en el grupo de pacientes incluidos en el estudio²⁰.

El-Mahallawy H., y colaboradores, en su estudio sobre las fuentes y patrones de resistencia antibiótica de las infecciones del torrente sanguíneo en los pacientes trasplantados de células madre hematopoyéticas, estudio retrospectivo realizado en Egipto entre Enero a Diciembre 2009. Fueron incluidos 80 pacientes los cuales desarrollaron neutropenia febril en el periodo post trasplante de células madre hematopoyéticas. Se registraron 39 de 90 episodios de bacteriemias en 50 pacientes con neutropenia y fiebre; de los 39 cultivos positivos, predominaron Bacilos Gram negativos 67%, cocos Gram positivos 33% de los cuales 90% fueron oxacilina resistente, la multidrogo resistencia fue identificada en 69% de los 39 cultivos positivos. En conclusión, los patógenos Gram negativos fueron la principal causa de infecciones en receptores de células madre hematopoyéticas con alta tasa de organismos multidrogo resistentes, la principal fuente de bacteriemia fueron las gastroenteritis y las infecciones de la línea central²¹.

Wang L, y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo que duró siete años desde Enero 2008 hasta Diciembre 2014 en el Departamento de Hematología del Hospital Jin Rui en China para evaluar la prevalencia de bacilos Gram negativos resistentes en las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes trasplantados de células madre hematopoyéticas con neutropenia febril. Encontraron que de 348 episodios de neutropenia febril en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos, 89 episodios en 85 pacientes tuvieron infección del torrente sanguíneo definida microbiológicamente con un total de 108 aislamientos, las bacterias Gram negativas (*E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*) fueron los aislamientos más

comunes 76 (70.3%), 26 aislamientos con resistencia a múltiples drogas. En conclusión, el estudio muestra la prevalencia de bacilos Gram negativos en infecciones del torrente sanguíneo de pacientes neutropénicos receptores de progenitores hematopoyéticos, los factores de riesgo independientes para mortalidad relacionada a infecciones del torrente sanguíneo fueron tanto el tener enfermedad de alto riesgo con neutropenia prolongada así como la presencia de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenems²².

En Brasil durante los años 2001 al 2009 en el Hospital de Clínicas de Sao Paulo se llevó a cabo el estudio realizado por Texeira E., y colaboradores sobre las infecciones relacionadas al cuidado de la salud en pacientes que fueron trasplantados de progenitores hematopoyéticos, el objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo y el impacto en los resultados en este grupo de pacientes en un estudio retrospectivo de 9 años. En el estudio fueron incluidos un total de 429 pacientes, la mayoría de los pacientes recibieron trasplante tipo alogénico de progenitores hematopoyéticos (74.6%), la causa predominante de enfermedad subyacente fue anemia aplásica (17.7%), el tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 25.6 días, el 34.3% de los pacientes presentaron al menos un diagnóstico microbiológico confirmado, así mismo el sitio de infección más frecuente fue el torrente sanguíneo (18.6%), las bacterias Gram negativas fueron responsables del 53.8% de las bacteriemias mientras que el 41.2% fueron por bacterias Gram positivas y un 5% por hongos, la bacteria más frecuentemente aislada fue *Pseudomona aeruginosa* en un 22.5%, *Staphylococcus coagulasa* negativo en un 20% y *Enterococcus faecium* en un 17.7%. Los investigadores concluyen en que las bacteriemias fueron las infecciones que con mayor frecuencia estuvieron relacionadas a las infecciones asociadas al cuidado de la salud y de las cuales la de mayor predominancia fueron los microorganismo Gram-negativos, los factores de riesgo independientes asociados con las infecciones relacionadas al cuidado de la salud fueron la duración de neutropenia y la fiebre, los factores

de riesgo para resultados deficientes fueron la edad avanzada, el tipo de trasplante, la presencia de infección documentada microbiológicamente, aspergilosis invasiva y leucemia aguda como enfermedad subyacentes para el trasplante de progenitores hematopoyéticos²³.

2.2. BASE TEÓRICA

2.2.1. DEFINICIÓN SOBRE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS²⁴⁻³⁰.

Se encuentran reportes los cuales señalan que la primera transfusión de MÉDULA ósea fue aplicada a un paciente con anemia aplásica en el año 1939, este paciente recibió hemo-transfusiones diarias tratando de elevar el recuento de leucocitos y las plaquetas. Pasada la Segunda Guerra Mundial y el uso catastrófico de la bomba atómica, diversos investigadores intentaron hallar un camino para lograr la restauración de la función de la MÉDULA ósea que se encontraba en estado de aplasia que fue causado por la exposición a la radiación, en los años 1950 empezaron a realizar pruebas en modelos murinos que tenían aplasia medular secundario a radiación, y en 1956 Barns y colaboradores publican el experimento realizado en ratones con leucemia aguda divididos en dos grupos, irradiaron a ambos grupos con tratamiento anti-leucémico y ambos fueron salvados de aplasia medular por el trasplante de médula ósea, el primer grupo recibió trasplante de médula ósea de un ratón de la misma cepa (trasplante tipo singénico), la mayoría murió por recaída de leucemia, el segundo grupo recibió MÉDULA ósea de ratones de diferente raza (trasplante tipo alogénico), en este grupo ninguno de los ratones experimento recaída, finalmente todos los ratones fallecieron por presentar el síndrome de Wasting. Los investigadores demostraron tres principios básicos relacionados al trasplante alogénico: primero establecer el rol del tratamiento antileucemico previo al trasplante de células madre hematopoyéticas, en

segundo lugar, la capacidad que presenta el nuevo sistema inmune que es injertado con el objetivo de prevenir la recaída de la leucemia, y en tercer lugar la actividad que presenta el sistema inmune injertado en contra del receptor³¹.

Se reporta en la literatura que el primer trasplante de células madre hematopoyético alogénico fue iniciado por E. Donnall Thomas y es publicado en el New England Journal of Medicine el 12 de Septiembre de 1957, en el estudio se muestra que seis pacientes fueron tratados con radiación y quimioterapia los cuales recibieron infusión intravenosa de MÉDULA de un donante normal, solo dos pacientes lograron mantener el injerto, todos los demás fallecieron a los 100 días después del trasplante, se debe señalar que en ese momento se conocía muy poco sobre la función de los antígenos de histocompatibilidad. A mediados de los años sesentas se fueron desarrollando métodos para identificar y tipificar los antígenos leucocitarios humanos, ya en el año 1969 Thomas E., da inicio a un programa de ensayos clínicos en la ciudad de Seattle para realizar trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas, como resultados del trabajo realizado en 1977 el Grupo Seattle reportó 100 trasplantes, los pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia, en 54 pacientes con leucemia mieloide aguda y en 46 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, solo 13 pacientes estaban vivos sin enfermedad 1 – 4.5 años después del trasplante, en 1979 Thomas reportó una tasa de cura de 50% en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda quienes fueron trasplantados³¹.

En la actualidad el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es una de las opciones de tratamiento disponible el cual es potencialmente curativo para una gran variedad de enfermedades ya sean cancerosas o no cancerosas, sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a recibir este tratamiento.

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas a un paciente que previamente fue acondicionado para recibirlas, estas células son obtenidas ya sea de la MÉDULA ósea, sangre periférica, cordón umbilical o el hígado fetal.

2.2.2. CLASIFICACIÓN DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ^{24-30,32}:

- El tipo de trasplante de acuerdo al donante puede ser:

1. Trasplante autólogo, en el que el donante es el mismo paciente, las células madre son obtenidas del paciente ya sea de la médula ósea o por aféresis en la que se recolecta las células madre de sangre periférica. La mayoría de centros de trasplante usan con mayor frecuencia células progenitoras de sangre periférica que las de médula ósea, algunos estudios señalan una superioridad en relación al tiempo de prendimiento, calidad de vida y costos con células progenitoras de sangre periférica que con MÉDULA ósea^{33,34}.

2. Trasplante alogénico, en el que el donante tiene el mismo tipo genético que el paciente, las células madre son obtenidas por extracción de la médula ósea o por aféresis, este puede ser TPH alogénico emparentado (el donante es un familiar) o TPH alogénico no emparentado (el donante no tiene parentesco con el paciente). Tanto las células progenitoras de sangre periférica como las células de médula ósea son aceptables como fuente de células madre hematopoyéticas para el trasplante alogénico en pacientes con enfermedades cancerosas, la elección es realizada dependiendo de la preferencia del paciente y donador, las células progenitoras de sangre periférica puede ser preferida para los que tienen alto riesgo de falla del injerto o infecciones en el periodo pos trasplante

temprano cuando la recuperación hematopoyética más rápida podría ser una ventaja particular. Las células progenitoras de sangre periférica tienen amplia aceptación en el trasplante alogénico y la recolección de estas son acompañadas de una movilización previa con factor de crecimiento de granulocitos. La médula ósea puede ser preferida en casos con alto riesgo de recaída (ejemplo, enfermedad avanzada) ^{35,36}.

El donante para trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos puede ser ³⁷:

- Donante hermano con antígeno leucocitario humano (HLA) compatible: es el TPH alogénico que tiene menor mortalidad asociada al trasplante y mejores resultados.
- Donante voluntario no emparentado: alternativa a pacientes que no disponen de un hermano HLA compatible, se recurre a los bancos de donantes voluntarios – Bone Marrow Donors Worldwide.
- Donante sangre de cordón umbilical: se obtiene sangre residual del cordón umbilical después del parto, se estudia el HLA y se almacena congelada.
- Donante haploidéntico: el donante es familiar (padres o hermanos) con los que comparte un halotipo definido.

3. Trasplante singénico, realizado con hermanos gemelos univitelinos.

- El tipo de trasplante según procedencia de los progenitores hematopoyéticos (PH) pueden ser:

1. Médula Ósea, los PH son obtenidos mediante punción repetida de la cresta iliaca;

2. Sangre Periférica, se utiliza un equipo de aféresis, se usan factores estimuladores de colonias;

3. Cordón, en niños de hasta 40 kg, proviene de un banco de células.

2.2.3. INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS²⁴⁻³⁰:

Las indicaciones para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) pueden ser: Leucemias agudas (mieloides o linfoblásticas), leucemias crónicas (mieloide o linfática), linfoma no Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple aplasia medular severa, tumores sólidos, enfermedades autoinmunes, enfermedades congénitas del sistema hematopoyético, amiloidosis, histiocitosis.

2.2.4. FUENTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS^{24-30,38}:

Como se había mencionado anteriormente, las células madre hematopoyéticas pueden ser encontradas en diversos y diferentes tejidos humanos: médula ósea, sangre periférica, especialmente seguido de la movilización; y sangre de vena del cordón umbilical al momento del parto.

a. Médula Ósea:

Extracción de la médula ósea: es aspirada generalmente de la cresta iliaca posterior bajo anestesia regional o general, médula ósea adicional puede ser obtenida de la cresta iliaca anterior, sin embargo, las cantidades disponibles son limitadas y este sitio es generalmente usado solo para propósitos diagnósticos. En pacientes quienes recibieron irradiación de la

pelvis, podría no ser posible aislar la suficiente cantidad de médula ósea de estos sitios.

Se realizan aspiraciones múltiples recolectando aproximadamente 5-10 ml de médula ósea de cada lugar de la punción, el objetivo es llegar a tener una colecta o extracción de 10-15 ml de médula por kilogramo del peso total de receptor, algunas guías establecen un límite de volumen de médula ósea removida de 20 ml/kg del peso del donante. Para crio-preservar el producto los glóbulos rojos son lavados antes del congelamiento, pueden usar como anticoagulante heparina o ácido – citrato –dextran-A.

Las complicaciones de la extracción pueden ser dolor de espalda o cadera leve, fatiga y algunos cambios transitorios en el conteo de células de sangre periférica; las complicaciones graves son raras y pueden indicar una lesión mecánica, complicaciones de anestesia, Infecciones y sangrado.

b. Sangre Periférica:

Las células madre hematopoyéticas son detectadas en sangre periférica en niveles muy bajos, cuando se administra algún factor de crecimiento hematopoyético (ejemplo factor estimulante de colonias granulocitos entre otros) resulta 1000 veces o más el incremento en la circulación de células madre hematopoyéticas.

Un grupo de pacientes puede requerir múltiples procedimientos de aféresis (ejemplo más de 4) para lograr una adecuada dosis de células. Algunos factores que han sido usados para predecir una dificultad en la recolección incluyen bajos niveles de células CD34+ circulantes, edad avanzada del

donante y disminución del volumen total de sangre. Sin embargo el impacto de la edad no es claro.

c. Sangre de Cordón Umbilical²⁴⁻³⁰:

Es relativamente alto el número de células madre hematopoyéticas que se encuentran presentes en sangre de cordón umbilical recolectadas al momento del parto, estas células pueden ser procesados y criopreservadas.

Las limitaciones de la sangre de cordón umbilical incluyen un riesgo incrementado de falla del injerto, reconstitución inmune retardada y la no disponibilidad de donante para donaciones adicionales.

2.2.5. VALORACIÓN DEL DONANTE PARA TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS²⁴⁻³⁰:

Se deben considerar la presencia de alergias, intervenciones previas e historia de reacción adversa a anestésicos, vacunaciones, enfermedades graves o crónicas, infecciones previas especialmente antecedente de hepatitis vírica, factores de riesgo para HIV, medicaciones concomitantes, antecedentes hematológicos u oncológicos, antecedentes de transfusión, embarazo, viajes al extranjero-zonas endémicas HTLV 1-2, paludismo, exploración física completa, peso y talla.

Contraindicaciones de la donación³⁷:

- Absolutas: serología HIV positiva o SIDA, riesgo de transmisión de enfermedades causadas por priones, presencia o historia de enfermedad tumoral maligna, hematológica o autoinmune.

- Temporales: embarazo o lactancia, tratamiento con anticoagulantes según su duración.
- Relativas: Hepatitis vírica activa, serología VHC y/o HBsAg positivo, pacientes receptores de trasplante solido bajo inmunosupresores, portador de enfermedad de Chagas.

2.2.6. ETAPAS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS²⁴⁻³⁰:

Las etapas de un TPH son las siguientes:

- a. Acondicionamiento: consiste en la administración de quimioterapia y/o radioterapia para eliminar las células tumorales, permitir el prendimiento evitando el rechazo del injerto (en los alo trasplantes) y facilitar el efecto injerto contra tumor (alo trasplante), existen dos modalidades de acondicionamiento: mieloablativo y de intensidad reducida:
- b. -Obtención de los PH: son crio preservados previos al acondicionamiento y están disponibles para el receptor en cantidad suficiente para el prendimiento.
- c. -Manipulación del Injerto: el objetivo es eliminar células tumorales, linfocitos T y disminuir glóbulos rojos.
- d. -Infusión de PH: son preparados los PH mediante una termorregulación a 37°, corresponde al día 0 del TPH. El producto de médula ósea es generalmente usado fresco e infundido a través de una vena central sobre un periodo de varias horas. Productos autólogo son casi siempre crio preservados, se descongelan en la cabecera de la cama y se infunden

rápidamente durante un periodo de varios minutos. En algunos casos se ha observado toxicidad mínima, con infusión de MÉDULA ósea fiebre ocasional, sin embargo la mayoría de pacientes toleran la infusión de manera similar a una transfusión de sangre, en aquellos casos en que la médula ósea es incompatible pueden ocurrir reacciones hemolíticas que pueden ser tratadas de manera estándar administrando fluidos y diuréticos, con la infusión crio preservado de células madre de sangre periférica la toxicidad es menor como fiebre, tos, náuseas, vómitos, cefalea y ocasionalmente broncoespasmo que frecuentemente son autolimitadas.

- e. -Aplasia post trasplante: es el periodo posterior a la infusión, es necesario cuidado del paciente en unidades especializadas.
- f. Recuperación hematológica (prendimiento): periodo que inicia el día 10 hasta el 14 posterior a la administración del PH, aparecen los primeros leucocitos, reticulocitos y plaquetas.
- g. Recuperación Inmune: aproximadamente 6 meses posterior al trasplante, recuperación de subpoblaciones de linfocitos T y B y producción de inmunoglobulinas.

2.3. MARCO CONCEPTUAL

2.3.1. INFECCIONES EN PACIENTES TRASPLANTADOS²⁴⁻³⁰:

Los receptores de trasplante de células hematopoyéticas especialmente aquellos que reciben trasplantes alogénicos tienen un riesgo substancial para una variedad de infecciones dependiendo del grado de inmunosupresión y exposición a patógenos así como del tiempo transcurrido desde el trasplante, los pacientes pueden desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, virales y/o

parasitarias, las infecciones en este grupo de pacientes se asocia con alta mortalidad y morbilidad³⁹, algunos reportes indican una incidencia de entre 13-60% ente los receptores de progenitores HEMATOPOYÉTICOS⁴⁵.

Es importante identificar si el paciente tiene alto riesgo para infecciones y también la magnitud y periodo de máximo riesgo en orden para predecir que pacientes pueden tener un mayor beneficio de un DIAGNÓSTICO específico, profilaxis y/o terapia preemptiva, el riesgo de infección resulta de la suma de la interacción de tres factores³⁹:

- La intensidad de la exposición y la virulencia de los microorganismos agresores.
- El estado neto de la inmunosupresión de los pacientes (tipo, grado y duración).
- La presencia de daño a órgano y/o tejido (ejemplo: mucositis, falla renal, lesión pulmonar) y/o el uso de catéteres venosos centrales.

Dependiendo de la suma de estas interacciones los pacientes podrían estratificarse como de alto o bajo riesgo para infección, este riesgo disminuye con la reconstitución inmune, es más rápido en receptores de trasplante autólogo de células hematopoyéticas que en receptores de trasplante alogénico

Entre los receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas los principales factores de riesgo para infección incluyen³⁹:

- Factores del paciente: edad avanzada, alto índice de comorbilidad, enfermedad y factores relacionados a la terapia previa.

- Factores relacionados al trasplante: regímenes de acondicionamiento mieloablativo, fuente de injerto, depleción de células T asociado con gran riesgo de rechazo de injerto.
- Inmunogenética: ejemplos de polimorfismos que incrementan o disminuyen el riesgo de infección.
- Neutropenia severa y prolongada
- Enfermedad de injerto contra huésped agudo grave y crónica prolongada y su terapia que lleva a retrasar la reconstitución inmune.
- Infección con virus inmunomoduladores (Citomegalovirus).
- Fracaso de injerto
- Complicaciones respiratorias.

Las infecciones en los pacientes trasplantados pueden ser descritas de acuerdo a la fase del proceso de trasplante, así encontramos:

1. Fase aplásica (I) la cual es la continuación de la terapia de acondicionamiento hasta la recuperación de los neutrófilos, durante estos primeros treinta días los procesos infecciosos se relacionan con dos factores la neutropenia prolongada y las mucositis secundarias, las infecciones en esta etapa son principalmente bacterianas y se relacionan con el uso de catéteres y mucositis, en esta fase la mortalidad asociada a infecciones se deben a SEPSIS bacterianas, neumonías e infecciones micóticas; la ausencia de granulocitos, la alteración de la piel, mucosa y barrea mucociliar así como cambios en la flora microbiana predisponen a los pacientes neutropénicos a la infección, si bien es cierto que los signos y síntomas de la infección están disminuidos o ausentes, la fiebre continua siendo el primer signo, cerca del 50% o más de los pacientes febriles tienen una infección establecida, cerca del 10 al 20 % o más de pacientes con recuentos de neutrófilos <100 /ml desarrollará una infección del torrente sanguínea, las principales bacterias responsables son Staphylococcus coagulasa negativo, Staphylococcus

aureus, Streptococcus del grupo viridans y enterococcus, coliformes / E. coli, Klebsiella, Enterobacter y Pseudomona aeruginosa.

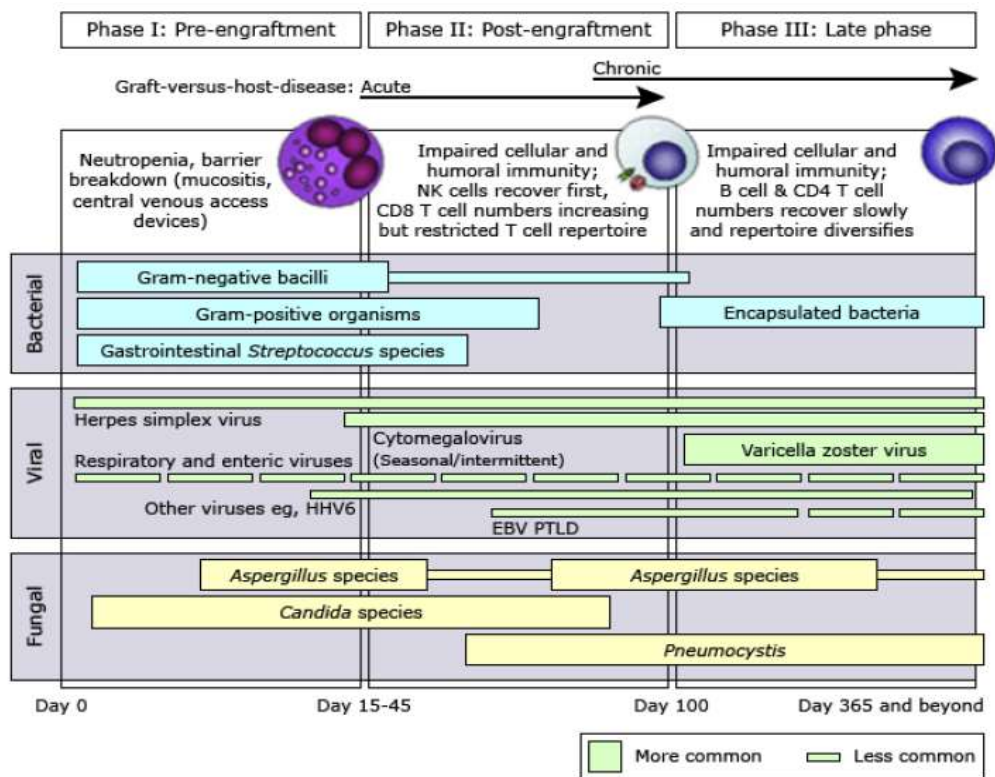
- Neutropenia febril: ocurre en la mayoría de los pacientes trasplantados durante el periodo pre injerto, una fuente infecciosa es identificada en aproximadamente 20-30 % de los episodios de neutropenia febril, otras manifestaciones de infección son bacteriemia, neumonía e infección de tracto gastrointestinal bajo, menos frecuente son el shock séptico, eritema gangrenoso y celulitis perirectal. La profilaxis antibacteriana reduce el riesgo de Infecciones bacterianas principalmente bacteriemias durante la neutropenia³⁹.
- Mucositis: de la cavidad oral, orofaringe y esófago es común en pacientes que reciben regímenes de acondicionamiento mieloablativo y es principalmente debido a la lesión de la mucosa, la reactivación del herpes simple puede ocurrir en dos tercios de pacientes seropositivos que no reciben profilaxis³⁹.
- Diarrea: puede ser por causas infecciosas y no infecciosas, la lesión de la mucosa por el régimen de acondicionamiento es una frecuente causa de diarrea durante la primera semana después del trasplante y es más común después de regímenes mieloablativos³⁹.
- Neumonía: puede ser causada por etiología infecciosa o no infecciosa, el diagnóstico diferencial está altamente influenciado por el tipo de infiltrado pulmonar que pueden ser 1) lesiones nodulares causadas por etiología infecciosa durante el periodo pre injerto, bacteriana o fúngicas, y 2) infiltrado difuso debido a causas no infecciosas como edema pulmonar o lesión pulmonar como resultado del régimen de acondicionamiento³⁹.

- Celulitis asociada a catéter.
- Infecciones del torrente sanguíneo.
- Hepatitis

2. Segunda fase (II) desde la recuperación de neutrófilos hasta el 3° o 4° mes, algunos consideran un periodo de 30 a 100 días en el que se presenta inmunodeficiencia mediada por células, predominando las infecciones virales, las infecciones bacterianas son menos comunes;

3. Tercera fase (III) es el post- trasplante tardío, algunos consideran mayor a 100 días, hay un deterioro de la inmunidad celular y humoral, esta fase es influenciada por la presencia o no de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), se presenta insuficiencia de inmunoglobulinas por lo que el paciente es más susceptible a desarrollar INFECCIONES por organismos capsulados como *Sterptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

FIGURA 1: FASES DE INFECCIONES ENTRE PACIENTES TPH



Fuente: Negrin R., Sources of hematopoietic stem cell, UpToDate topic 3537 version29.0 Jul17, 2015.

2.3.2. NEUTROPENIA FEBRIL

Neutropenia Febril se define por el inicio de fiebre (una temperatura oral de 38.3°C o 38° dos veces dentro de un periodo de 12 horas; en ausencia de causas conocidas), inflamación local, o cualquier síntoma infeccioso en un paciente con conteo de polimorfonucleares <500/mm³, o la espera de este nivel en las próximas 48 horas, debido a una quimioterapia reciente⁴³.

De acuerdo a la presencia de inflamación local que evoca infección, y a la documentación microbiológica, los episodios de neutropenia febril son separados en tres categorías⁴³.

1.- Fiebre de origen desconocido o no explicada: fiebre aislada, ausencia de inflamación local y ausencia de episodio microbiológico documentado⁴³.

2.-Infección definida clínicamente: Fiebre asociada con inflamación local como neumonía, infección de piel, o celulitis, cuya patogénesis microbiológica no es probada o no puede ser examinada⁴³.

3.- Infección definida microbiológicamente: Organismo infeccioso detectado en cultivos de sangre, incluso sin inflamación localizada (sin foco clínico), o localizada, microbiológicamente documentada, infección, con o sin hemocultivos positivos^{43,44}.

2.3.3. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED²⁴⁻³⁰:

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una reacción inmune en la cual las células inmunocompetentes que son infundidas pueden reconocer como extrañas a las células del receptor, se presenta EICH agudo que ocurre durante los primeros 100 días del TPH y afecta principalmente piel, hígado e intestino, y el EICH crónico que se presenta después de los 100 días del TPH, puede ser precedido de un EICH agudo o iniciarse de novo.

La enfermedad aguda de injerto contra huésped puede ser: clásica (100 primeros días post trasplante), Persistente (manifestaciones agudas que se mantienen más allá de los 100 días), Recurrente (recaída de un episodio agudo más allá de los 100 días), De Inicio Tardío (manifestaciones agudas que comienzan después de los 100 días y se relacionan con suspensión o disminución de inmunosupresores)

Enfermedad crónica de injerto contra huésped puede ser: Clásica (>100 días post TPH), Síndrome de superposición (tiene características de enfermedad crónica y aguda).

Para que ocurra un EICH debe cumplir los criterios establecidos en 1966 por Billingham:

- El trasplante hematopoyético debe contener células inmunocompetentes viables y funcionales.
- Las células del injerto hematopoyético deben reconocer diferencias antigénicas entre el donante y el receptor.
- El receptor debe ser incapaz de producir respuesta inmune contra el injerto

Grados de afectación (Grado de EICH) ⁴⁰:

- Grado I: la afectación cutánea incluye eritema máculo papular que afecta menos del 25% de superficie corporal; la afectación hepática incluye elevación de bilirrubina de 2 a 3 mg/dl; la afectación intestinal se manifiesta con diarreas con volúmenes de >500-1000 ml/día + náuseas+ vómito.
- Grado II: la afectación cutánea incluye eritema máculo papular que afecta del 25%-50% de superficie corporal; la afectación hepática incluye elevación de bilirrubina de 3 a 6 mg/dl; la afectación intestinal se manifiesta con diarreas con volúmenes de 1000-1500 ml/día náuseas+ vómito.
- Grado III: la afectación cutánea incluye eritrodermias o erupción vesicular con ampollas o descamación >50% superficie corporal; la afectación hepática incluye elevación de bilirrubina de 6 a 15 mg/dl; la afectación intestinal se manifiesta con diarreas con volúmenes de >1500 ml/día+ náuseas+ vómito.

- Grado IV: la afectación cutánea incluye eritrodermias; la afectación hepática incluye elevación de bilirrubina > 15 mg/dl; la afectación intestinal se manifiesta con dolor abdominal grave con o sin íleo.

2.3.4. MUCOSITIS ORAL²⁴⁻³⁰:

La mucositis es uno de los efectos secundarios más comunes, graves y dolorosos de la terapia del cáncer, entre 76-89% de los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas y que tienen un acondicionamiento mieloablativo presentan mucositis oral. La fisiopatología de mucositis consiste de cinco estados interdependientes: Iniciación, Respuesta al daño primario (mensajería y señalización), Amplificación de las respuestas al daño, Ulceración, y finalmente Cicatrización de las úlceras⁴¹.

Escalas de Mucositis⁴²:

- Grado 1: En la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presenta dolor en la boca + eritemas; en la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Clínicos (NCI-CTC - clínica) se presenta eritema; según la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Funcional (NCI-CTC - Funcional) se presentan síntomas mínimos, puede consumir una dieta normal, síntomas respiratorios mínimos pero no interfieren con la función o actividades de la vida diaria.
- Grado 2: En la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presenta úlceras pero puede comer solidos; en la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Clínicos (NCI-CTC - clínica) se presentan ulceraciones o pseudomenbranas; según la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Funcional

(NCI-CTC - Funcional) se presentan síntomas pero puede comer y tragar tolerando una dieta modificada, presenta síntomas respiratorios que interfieren con la función pero no con actividades de la vida diaria.

- Grado 3: En la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presentan úlceras orales y puede tomar solo líquidos; en la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Clínicos (NCI-CTC - clínica) se presentan ulceraciones confluentes o pseudomembranas, sangrado con trauma menor; según la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Funcional (NCI-CTC - Funcional) se presenta sintomático e incapaz de alimentarse adecuadamente o hidratarse oralmente; los síntomas respiratorios interfieren con actividades de la vida diaria.

- Grado 4: En la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presenta imposibilidad la alimentación por vía oral; en la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Clínicos (NCI-CTC - clínica) se presenta necrosis de tejido, sangrado espontáneo significativo, consecuencias potencialmente mortales; según la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Funcional (NCI-CTC - Funcional) se presenta sintomático e incapaz de alimentarse adecuadamente o hidratarse oralmente; los síntomas respiratorios interfieren con actividades de la vida diaria.

- Grado 5: En la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no se tienen datos; en la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Clínicos (NCI-CTC - clínica) se presenta muerte; según la escala del Instituto Nacional de Cáncer-Terminología común Criterios Funcional (NCI-CTC - Funcional) se presenta muerte.

2.4. HIPÓTESIS

2.4.1. HIPÓTESIS GENERAL

Al ser un estudio de investigación descriptivo no se plantea hipótesis.

2.4.2. ESPECÍFICOS

Al ser un estudio de investigación descriptivo no se plantea hipótesis.

2.5. VARIABLES DEL ESTUDIO:

VARIABLE DEPENDIENTE:

1. Perfil microbiológico

- Microorganismo aislado
- Sensibilidad de microorganismo aislado

VARIABLES INDEPENDIENTES:

1. Clínico-Epidemiológicas:

- Edad
- Sexo
- Enfermedad de Base
- Tipo de trasplante
- Fuente de progenitores hematopoyéticos
- Mucositis.

2. Neutropenia Febril:

- Frecuencia de neutropenia febril
- Foco de neutropenia febril

3. Infecciones Documentadas Microbiológicamente:

Bacteriemias

- Frecuencia de bacteriemias
- Foco de bacteriemias

2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TERMINOS³⁷:

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH): procedimiento terapéutico en el que se sustituye la médula ósea defectuosa por causas neoplásica o no neoplásicas, por progenitores hematopoyéticos en un paciente previamente acondicionado para recibir el injerto.³⁷ El término "trasplante de células hematopoyéticas - hematopoietic cell transplantation" es un término general que puede incluir: trasplante de progenitor/células madre hematopoyéticas³².

TPH AUTÓLOGO: Procedimiento que utiliza los progenitores del propio paciente³⁷.

TPH ALOGÉNICO: Procedimiento que utiliza los progenitores de un donante sano compatible³⁷.

PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS: Son las células madre a partir de las cuales se generan las líneas celulares sanguíneas. Los TPH pueden realizarse de tres distintas fuentes progenitoras: médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical³⁷.

ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO: Régimen de tratamiento antineoplásico que busca eliminar células tumorales y hematopoyéticas, crear espacio medular para los nuevos progenitores e inmunosuprimir al paciente para evitar el rechazo del injerto³⁷.

ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA: Administración de inmunosupresores potentes para facilitar el implante y la sustitución de la hematopoyesis del paciente por la del donante, sin producir ablación irreversible³⁷.

SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD: Formado por dos cadenas de ADN localizadas en el brazo corto del cromosoma 6, las moléculas codificadas son fundamentales para la inmunidad innata y para el sistema inmune antígeno-específico³⁷.

IRRADIACIÓN CORPORAL TOTAL: Administración de radioterapia a todo el organismo³⁷.

MOVILIZACIÓN DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS: liberación de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea hacia la sangre periférica para su colecta³⁷.

COLECTA DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS: Recolección selectiva de progenitores³⁷.

CRIO PRESERVACIÓN: Proceso de conservación de los precursores hematopoyéticos a bajas temperaturas³⁷.

NEUTROPENIA FEBRIL: Inicio de fiebre (una temperatura oral de 38.3°C o 38° dos veces dentro de un periodo de 12 horas; en ausencia de causas conocidas), inflamación local, o cualquier síntoma infeccioso en un paciente con conteo de polimorfonucleares <500/mm³, o la espera de este nivel en las próximas 48 horas, debido a una quimioterapia reciente⁴³.

BACTERIEMIA: Presencia de bacteria viable en la sangre. Un cultivo positivo es suficiente para hacer el DIAGNÓSTICO de bacteremia, excepto por *Staphylococcus coagulasa negativo*⁴³.

SEPSIS: Asociación de una infección documentada clínicamente o microbiológicamente y de dos o más de las siguientes condiciones de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) ⁴³:

- -Temperatura >38°C o <36°C
- -Frecuencia cardiaca >90/min
- -Frecuencia respiratoria >20/minuto o PaCO₂<32mmhg
- -Conteo de leucocitos >12000 o <40000/mm³ o >10% de formas inmaduras.

DIARREA ASOCIADA A CLOSTRIDIUM DIFFICILE O COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA: Colitis asociada con inflamación inducida por enterotoxina de *Clostridium difficile* que afecta la mucosa colónica. El diagnóstico es probado cuando la diarrea está asociada con evidencia histológica o visual (colonoscopia) de lesiones colónicas y con detección de enterotoxina en heces⁴³.

INFECCIÓN DE PIEL: Primara o secundaria por cualquier infección bacteriana, fúngica, viral o parásito⁴³.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es descriptivo, retrospectivo, observacional.

DESCRIPTIVA: ya que pretende dar una visión general de la realidad del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins respecto al perfil microbiológico de las Infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos.

OBSERVACIONAL: debido a que el investigador no interviene o manipula la variable.

RETROSPECTIVA: debido al periodo en que se obtuvo la información.

3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación tiene un nivel descriptivo ya que son descritos los hechos como son observados, en el desarrollo se describen características importantes y relevantes para el desarrollo de Infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos. Se realizó mediante la revisión de historias clínicas de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión mediante el llenado de una ficha de recolección de datos por lo que es de tipo retrospectivo.

El estudio fue realizado en el servicio de Onco Hematología – Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se encuentra ubicado en Av Edgardo Rebagliati 490, Jesús María 15072, en la provincia y departamento de Lima-Perú.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio la constituyen todos los pacientes ≥ 18 años sometidos a trasplantes de precursores hematopoyéticos atendidos en el HNERM desde 2009 hasta 2014.

Durante este periodo se realizaron trasplantes de precursores hematopoyéticos a 247 pacientes en el HNERM.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes sometidos a trasplantes de precursores hematopoyéticos atendidos en el HNERM durante los años 2009-2014.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Paciente sin información en la Historia Clínica.

CÁLCULO DE LA MUESTRA:

Tamaño de muestra para la población finita y conocida:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot N \cdot p \cdot q}{i^2(N - 1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

Donde:

N es el tamaño de la población = 247 pacientes sometidos a TPH

n es el tamaño muestral

Z corresponde al valor en la distribución de Gauss, $Z_{(\alpha:0.05)} = 1.96$

p es la prevalencia esperada del parámetro a evaluar = 0.34

q es $1-p = 0.66$

i es el error que se prevé cometer 10% = 0.05

Reemplazando se obtiene un tamaño muestral (n) de 144 pacientes sometidos a TPH.

El estudio es retrospectivo por lo que el muestreo es aleatorizado.

La aleatorización se realizó mediante hoja de cálculo Excel.

Así mismo se utilizaron medidas de tendencia central tales como media y mediana y medidas de dispersión como desviación estándar.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la realización del presente trabajo de investigación se solicitó el permiso correspondiente de la Institución a través de la Unidad de Capacitación y la presentación del proyecto al Comité de Investigación, así como al Servicio correspondiente, posteriormente se obtuvo el acceso a las historias clínicas correspondientes y a las bases de datos necesarias para el desarrollo del estudio.

La recolección de los datos se realizó directamente de la revisión de las historias clínicas, mediante una ficha que incluyo cada una de las variables antes mencionadas mediante una ficha de recolección de datos.

En relación al reporte de aislamiento de microorganismos se realizó mediante los antibiogramas los mismos que se encuentran en las historias clínicas de los pacientes, el aislamiento de los microorganismos es realizado por el Servicio de Microbiología perteneciente al Departamento de Patología Clínica, el sistema es automatizado para identificación sensibilidad Microscan, la consolidación de la información la realizan mediante criterios del CLSI por sus siglas en inglés Clinical and laboratory Standards Institute.

3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La información obtenida en la hoja de recolección de datos, fueron registrados en la hoja de cálculo de Microsoft Excel 2010, posteriormente fueron

exportados al programa SPSS versión v23 donde se realizaron los análisis estadísticos finales.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realiza mediante estadísticas descriptivas como media y mediana, medidas de dispersión – desviación estándar y distribución de frecuencias.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente trabajo se realizó utilizando como fuente de información historias clínicas y ficha de recolección de datos, la investigación fue realizada respetando la privacidad de los pacientes, se solicitaron los permisos respectivos para el desarrollo del estudio.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. RESULTADOS

4.1.1.- Describir las características de las Infecciones documentadas microbiológicamente en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el HNERM, Lima-Perú 2009-2014.

TABLA N°1: MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

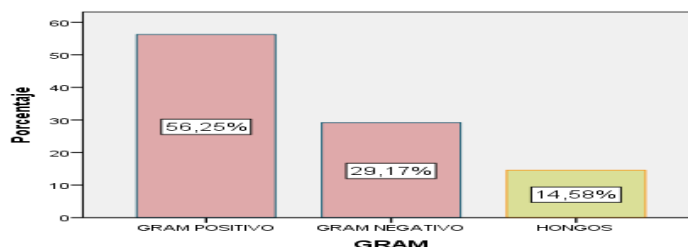
GRAM		
N	Válido	48
	Perdidos	94
Moda		1

La moda corresponde a aislamiento de Gram positivos.

GRAM		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	GRAM POSITIVO	27	19.0	56.3
	GRAM NEGATIVO	14	9.9	85.4
	HONGOS	7	4.9	100.0
	Total	48	33.8	
Perdidos	Sistema	94	66.2	
Total		142	100.0	

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°1: MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Interpretación:

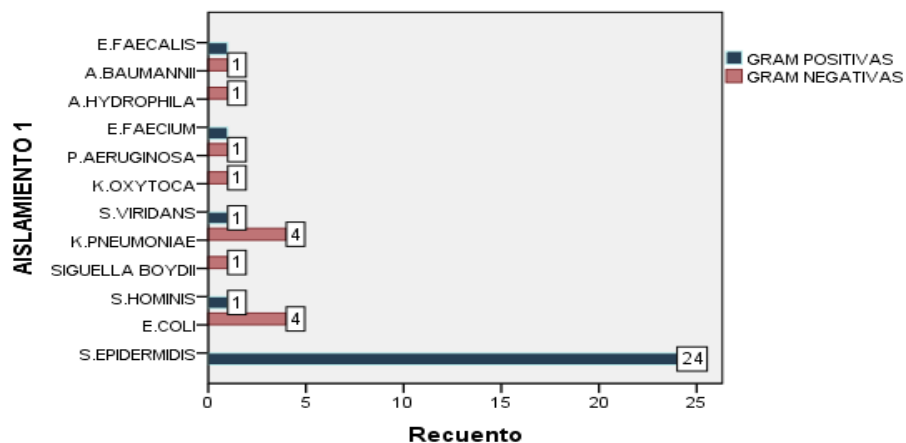
El mayor porcentaje de aislamiento corresponde a microorganismos Gram positivos 56.25%.

TABLA N°2: TIPO DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

BACTERIAS		Recuento	% dentro de GRAM	% del Total
GRAM POSITIVAS	S.EPIDERMIDIS	24	80.0%	58.5%
	S.VIRIDANS	1	3.3%	2.4%
	E.FAECALIS	1	3.3%	2.4%
	E.FAECIUM	1	3.3%	2.4%
	S.HOMINIS	1	3.3%	2.4%
	A.BAUMANNII	1	3.3%	2.4%
	A.HYDROPHILA	1	3.3%	2.4%
	TOTAL G+	30	100.0%	73.2%
GRAM NEGATIVAS	P.AERUGINOSA	1	7.7%	2.4%
	K.OXYTOCA	1	7.7%	2.4%
	K.PNEUMONIAE	4	30.8%	9.8%
	SIGUELLA BOYDII	1	7.7%	2.4%
	E.COLI	4	30.8%	9.8%
	TOTAL G-	11	100.0%	26.8%
TOTAL BACTERIAS		41		100%

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°2: TIPO DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Interpretación:

Staphylococcus epidermidis fue el microorganismo más aislado (58.5%) en pacientes con TPH en el HNERM 2009-2014.

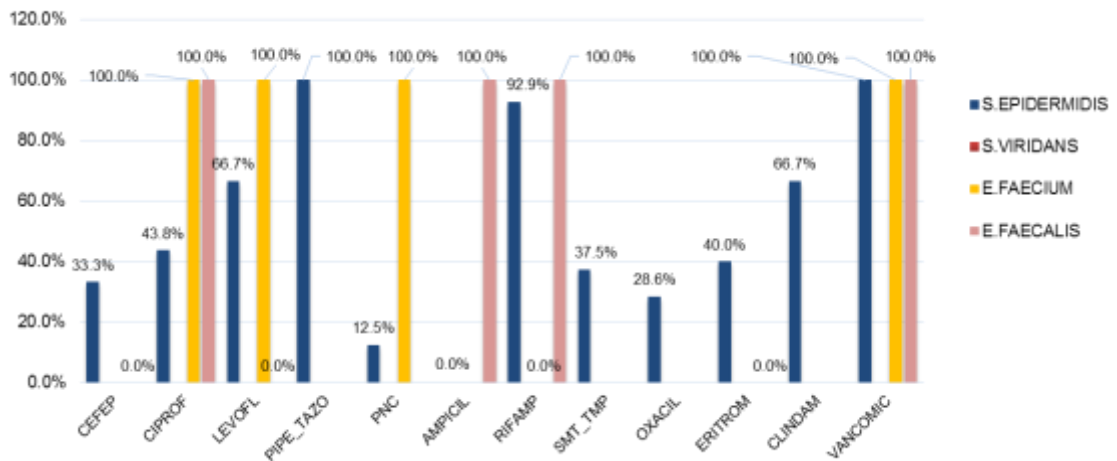
4.1.2.- Describir el perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el HNERM, Lima-Perú 2009-2014.

TABLA N°3: PERFIL DE SENSIBILIDAD DE MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

GRAM POSITIVO	MUESTRA	CEFEP			CIPROF			LEVOFL			PIPE_TAZO			PNC			AMPICIL		
		N°	% R	% S	N°	% R	% S	N°	% R	% S	N°	% R	% S	N°	% R	% S	N°	% R	% S
AISL S.EPIDERMIDIS 1 S.VIRIDANS E.FAECIUM E.FAECALIS	SANGRE, CATETER	3	66.7%	33.3%	16	56.3%	43.8%	9	33.3%	66.7%	1	0.0%	100.0%	8	87.5%	12.5%	0	0.0%	0.0%
	ENJUAGUE BUCAL	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
	HECES	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	1	100.0%	0.0%
	HECES	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%
GRAM POSITIVO	MUESTRA	RIFAMP			SMT_TMP			OXACIL			ERITROM			CLINDAM			VANCOMIC		
		N°	% R	% S	N°	% R	% S	N°	% R	% S	N°	% R	% S	N°	% R	% S	N°	% R	% S
AISL S.EPIDERMIDIS 1 S.VIRIDANS E.FAECIUM E.FAECALIS	SANGRE, CATETER	14	7.1%	92.9%	16	62.5%	37.5%	14	71.4%	28.6%	15	60.0%	40.0%	15	33.3%	66.7%	14	0.0%	100.0%
	ENJUAGUE BUCAL	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
	HECES	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%
	HECES	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°3: PERFIL DE SENSIBILIDAD DE MICROORGANISMOS GRAM POSITIVOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

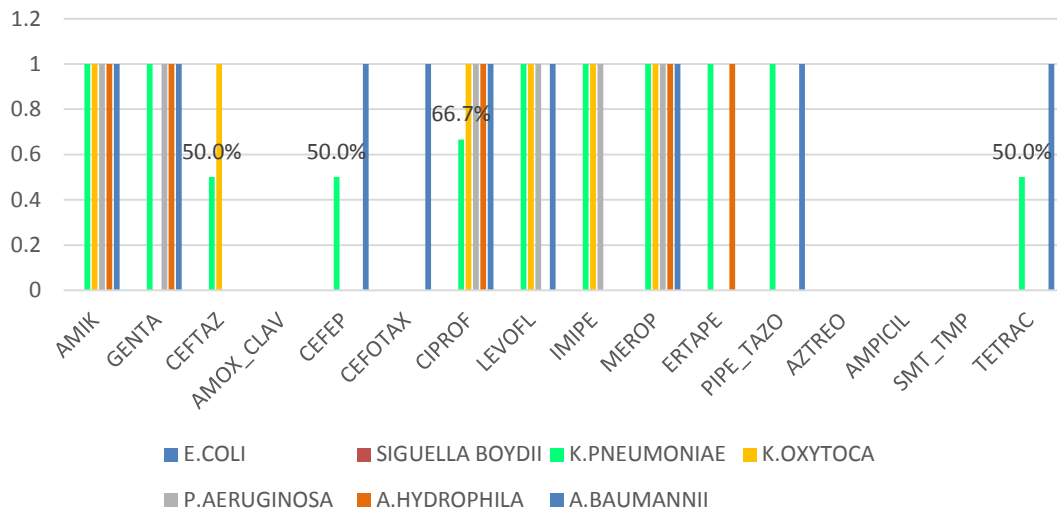
Los aislamientos clínicamente significativos corresponden principalmente a *Staphylococcus epidermidis* en muestra de sangre, la sensibilidad fue de 46% a ciprofloxacino y 66% a levofloxacino, mientras que la sensibilidad a oxacilina fue de 28% y a vancomicina del 100%, 40% sensible a eritromicina y 66.7% sensible a clindamicina.

TABLA N°4: PERFIL DE SENSIBILIDAD DE MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

GRAM NEGATIVO	MUESTRA	AMIK			GENTA			CEFTAZ			AMOX_CLAV			CEFEP			CEFOTAX			CIPROF			LEVOFL		
		N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S
E.COLI	SAN, OR	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
SIGUELLA BOYDII	HECES	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
K.PNEUMONIAE	SAN, OR, SEC	3	0.0%	100.0%	2	0.0%	100.0%	2	50.0%	50.0%	2	100.0%	0.0%	2	50.0%	50.0%	0	0.0%	0.0%	3	33.3%	66.7%	2	0.0%	100.0%
K.OXYTOCA	SANGRE	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%
P.AERUGINOSA	SANGRE	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%
A.HYDROPHILA	SANGRE	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%
A.BAUMANNII	ENJ BU	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%
GRAM NEGATIVO	MUESTRA	IMPE			MEROP			ERTAPE			PIPE_TAZO			AZTREC			AMPICIL			SMT_TMP			TETRAC		
		N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S	N°	% R	%S
E.COLI	SAN, OR	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	3	100.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
SIGUELLA BOYDII	HECES	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%
K.PNEUMONIAE	SAN, OR, SEC	3	0.0%	100.0%	2	0.0%	100.0%	3	0.0%	100.0%	3	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	2	100.0%	0.0%	2	100.0%	0.0%	2	50.0%	50.0%
K.OXYTOCA	SANGRE	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
P.AERUGINOSA	SANGRE	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
A.HYDROPHILA	SANGRE	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%	1	100.0%	0.0%
A.BAUMANNII	ENJ BU	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.0%	100.0%

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014
BLEE: 1 muestra; *K.pneumoniae*; muestra de secreción.

GRÁFICO N°4: PERFIL DE SENSIBILIDAD DE MICROORGANISMO GRAM NEGATIVOS AISLADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

Klebsiella pneumoniae presenta 100% de sensibilidad a aminoglucosidos, carbapenems y levofloxacino, mientras que la sensibilidad se ve disminuida contra ceftazidima 50%, cefepime 50% y ciprofloxacino 66%. Se reporta un cultivo con Klebsiella pneumoniae BLEE+ en muestra de secreción uretral. Se observa aislamiento de E. coli 100% resistente a cefepime, ampicilina y ciprofloxacino. P.aeruginosa 100% S a aminoglucosidos, fluoroquinolonas y carbapenems pero 100% R a ceftazidima, cefotaxima y piperacilina tazobatom.

4.1.3.- Frecuencia y foco de neutropenia febril en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el HNERM, Lima-Perú 2009-2014.

TABLA N°5: FRECUENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

NEUTROPENIA FEBRIL

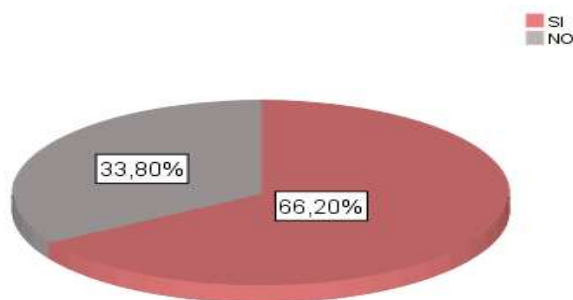
N	Válido	142
	Perdidos	0
Moda		1

La moda corresponde a pacientes que presentan neutropenia febril durante el trasplante.

NEUTROPENIA FEBRIL		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	SI	94	66.2	66.2
	NO	48	33.8	100.0
Total		142	100.0	

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°5: FRECUENCIA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

La neutropenia febril se presentó en el 66.2% de los casos de pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TABLA N°6: FOCO DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

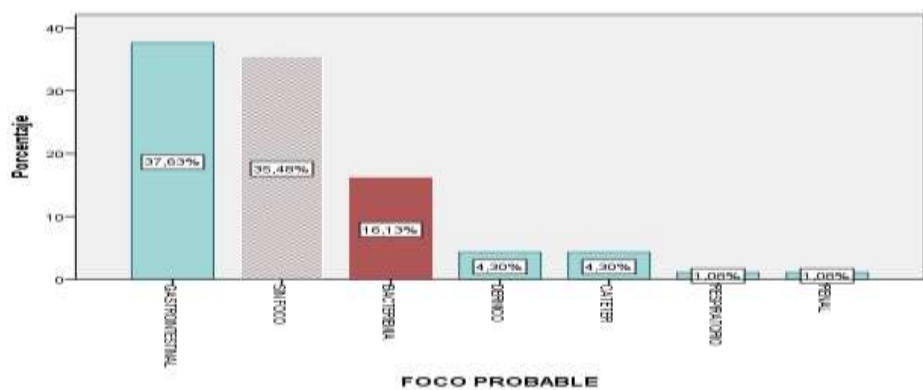
FOCO PROBABLE		
N	Válido	93
	Perdidos	49
Moda		1

La moda corresponde a pacientes con neutropenia febril de foco gastrointestinal.

FOCO PROBABLE NEUT FEBRIL		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	GASTROINTESTINAL	35	24.6	37.6
	SIN FOCO	33	23.2	73.1
	BACTERIEMIA	15	10.6	89.2
	DERMICO	4	2.8	93.5
	CATETER	4	2.8	97.8
	RESPIRATORIO	1	.7	98.9
	RENAL	1	.7	100.0
	Total	93	65.5	
Perdidos	Sistema	49	34.5	
Total		142	100.0	

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°6: FOCO DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

El principal foco de NF en paciente TPH del HNEMR fue gastrointestinal 24.6%, seguido de bacteriemias 10.6%, las NF sin foco corresponde al 23.2%.

4.1.4.- Frecuencia y tipo de microorganismo aislado en bacteriemias en los pacientes con TPH en el HNERM del 2009 al 2014.

TABLA N°7: FRECUENCIA DE BACTERIEMIAS EN PACIENTES CON TPH DEL HNERM DEL 2009 AL 2014

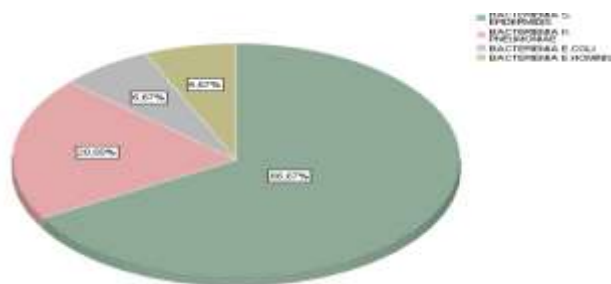
BACTERIEMIA		
N	Válido	15
	Perdidos	127
Moda		1

La moda corresponde a pacientes con bacteriemia por *S. epidermidis*.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BACTERIEMIA S. EPIDERMIDIS	10	7,0	66,7	66,7
	BACTERIEMIA K.PNEUMONIAE	3	2,1	20,0	86,7
	BACTERIEMIA E.COLI	1	,7	6,7	93,3
	BACTERIEMIA E.HOMINIS	1	,7	6,7	100,0
	Total	15	10,6	100,0	
Perdidos	Sistema	127	89,4		
Total		142	100,0		

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°7: BACTERIEMIA EN LOS PACIENTES CON TPH DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

Se identificaron 15 casos de bacteriemia. La bacteriemia (10,6% del total de pacientes con TPH, de los cuales el microorganismo asociado con mayor frecuencia fue *Staphylococcus epidermidis* (66,7%) en pacientes con TPH del HNERM 2009-2014.

4.1.5.- Características clínico epidemiológicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el HNERM, Lima-Perú 2009-2014.

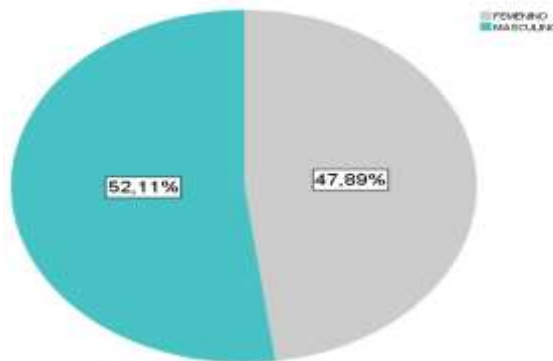
TABLA N°8: SEXO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

N	Válido	142
	Perdidos	0
Moda		MASCULINO

SEXO DE LOS PACIENTES TPH		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	FEMENINO	68	47.9	47.9
	MASCULINO	74	52.1	100.0
	Total	142	100.0	

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°8: SEXO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el HNERM, 2009-2014

Interpretación:

El 74% de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados entre el 2009 al 2014 fueron en pacientes del sexo masculino.

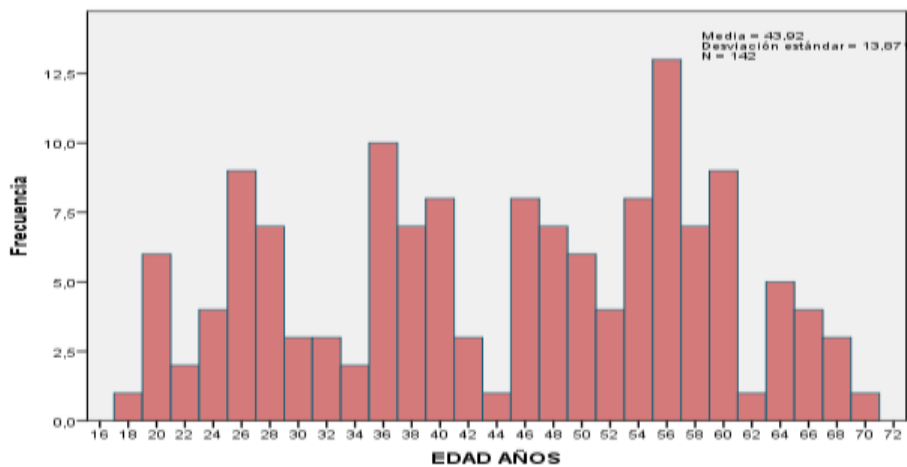
TABLA N°9: EDAD DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

N	Válido	142
	Perdidos	0
Media		43.92
Mediana		45.00
Moda		39 ^a
Desviación estándar		13.871
Mínimo		18
Máximo		70
Percentiles	25	32.75
	50	45.00
	75	55.25

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más Pequeño.

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°9: EDAD DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

El promedio de edad de los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos en el HNERM entre el 2009 al 2014 fue de 44 años, el 50% fue mayor de 45 años al momento del trasplante.

TABLA N°10: DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

DIAGNÓSTICO

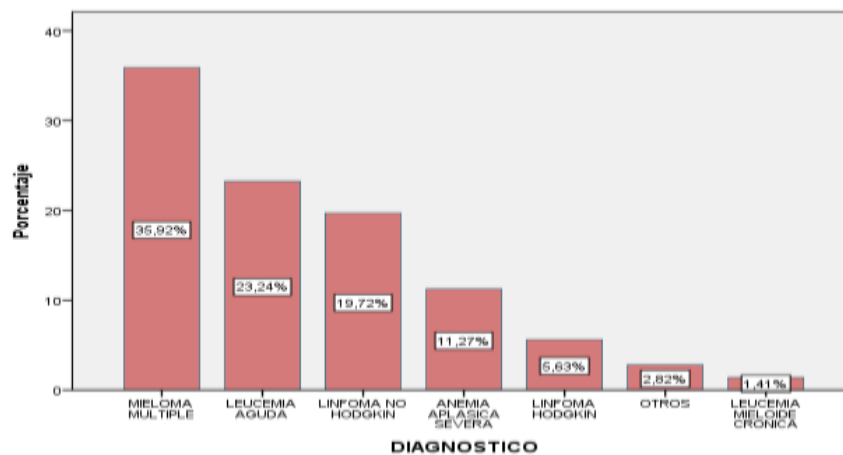
N	Válido	142
	Perdidos	0
Moda		6

La moda corresponde a Mieloma Múltiple

DIAGNÓSTICO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido MIELOMA MULTIPLE	51	35.9	35.9
LEUCEMIA AGUDA	33	23.2	59.2
LINFOMA NO HODGKIN	28	19.7	78.9
ANEMIA APLASICA SEVERA	16	11.3	90.1
LINFOMA HODGKIN	8	5.6	95.8
OTROS	4	2.8	98.6
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	2	1.4	100.0
Total	142	100.0	

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°10: DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

El diagnóstico que motivó con mayor frecuencia el TPH en el HNERM, 2009 - 2014 fue el Mieloma Múltiple (35.9%) seguido de Leucemia Aguda (23.2%).

TABLA N°11: TIPO DE TRASPLANTE DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

TIPO DE TRASPLANTE

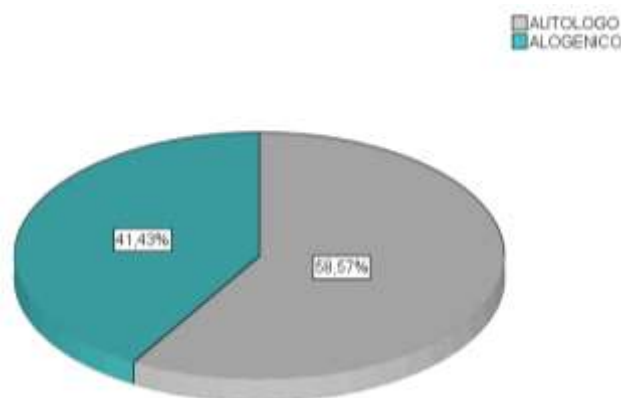
N	Válido	140
	Perdidos	2
Moda		1

La moda corresponde a Trasplante Autólogo.

TIPO DE TRASPLANTE		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	AUTÓLOGO	82	57.7	58.6
	ALOGÉNICO	58	40.8	100.0
	Total	140	98.6	
Perdidos	Sistema	2	1.4	
Total		142	100.0	

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°11: TIPO DE TRASPLANTE DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

El 57.7% de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos en el HNERM durante el 2009 al 2014 fueron de tipo autólogo.

TABLA N°12: FUENTE DE CÉLULAS MADRE DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.

FUENTE DE CÉLULAS MADRE

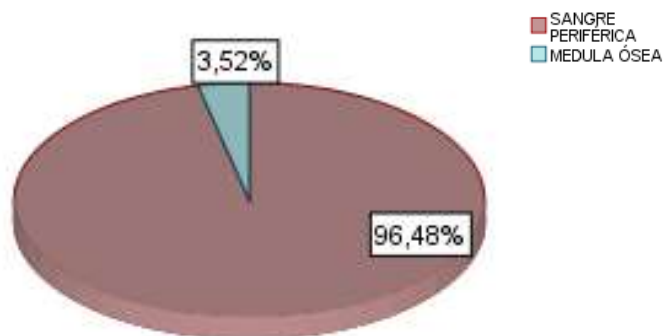
N	Válido	142
	Perdidos	0
Moda		1

La moda corresponde a Sangre Periférica.

FUENTE DE CÉLULAS MADRE		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	SANGRE PERIFÉRICA	137	96.5	96.5
	MÉDULA ÓSEA	5	3.5	100.0
	Total	142	100.0	

Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

GRÁFICO N°12: FUENTE DE CÉLULAS MADRE DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HNERM DEL 2009 AL 2014.



Fuente: Historias Clínicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos - HNERM, 2009-2014

Interpretación:

La principal fuente de obtención de células madre para realizar el trasplante de progenitores hematopoyéticos en el HNERM durante el 2009 al 2014 fue sangre periférica (96.5%).

4.2. DISCUSIÓN

- Respecto al tipo de microorganismos aislados en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos se encuentra que se tiene un 33 % de diagnóstico confirmado microbiológicamente, siendo similar al resultado encontrado por Texeira E²³, de igual forma se observa que predominan las bacterias Gram positivas 73.2% vs Gram negativas 26.8%, estos resultados difieren con el estudio realizado por Texeira E²³, ya que ellos encuentran una predominancia de las bacterias Gram negativas 53.8% mientras que en el estudio realizado por El-Mahallawy H, la predominancia de Gram negativos en neutropenia febril fue de 69% y Gram positivos 33%.
- En cuanto al perfil de sensibilidad de *Staphylococcus epidermidis* cuyo aislamiento corresponde al 80% de los Gram positivos, 58% de todos los aislamientos y 7% en muestra de sangre podría estar reflejando contaminación durante el proceso de obtención de muestras, sin embargo, se observa una sensibilidad fue de 46% a ciprofloxacino y 66% a levofloxacino, mientras que la sensibilidad a oxacilina fue de 28% y a vancomicina del 100%. En cuanto a *Klebsiella pneumoniae* presenta 100% de sensibilidad a aminoglicosidos, carbapenems y levofloxacino, mientras que la sensibilidad se ve disminuida contra ceftazidima 50%, cefepime 50% y ciprofloxacino 66%. Se reporta un cultivo con *Klebsiella pneumoniae* con Beta lactamasa de espectro extendido (BLEE+) en muestra de secreción uretral. Para *Pseudomona.aeruginosa* se reporta 100% de resistencia a antibióticos antipseudomónicos como ceftazidima y piperacilina tazobactam y 100% Sensibilidad para aminoglicosidos, fluoroquinolonas y carbapenems. Los enterococos aislados presentaron 100% sensibilidad a vancomicina.

- En relación a los resultados sobre neutropenia febril, se encuentra un 66% de pacientes que desarrollan neutropenia febril siendo el foco principal el gastrointestinal 24.6% y bacteriemias 10.6%, en comparación con el estudio de Texeira E²³., donde se encuentra un total de 18.6% de bacteriemias.
- De acuerdo a los resultados se observa que en el grupo de bacteriemias predominan los Gram positivos siendo el principal *Staphylococcus epidermidis* 66.7%, este resultado difiere del encontrado en el estudio de Texeira E²³., en el que predominan los Gram negativos siendo el principal *Pseudomona aeruginosa* 53.8%.
- De los resultados obtenidos en este estudio sobre perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos se encontró el mayor porcentaje de trasplantes se realizaron en pacientes del sexo masculino 74%, la edad promedio de trasplante fue de 44 años, el diagnóstico que motivó con mayor frecuencia el trasplante de progenitores hematopoyéticos fue Mieloma Múltiple 35.9%, el tipo de trasplante que predomina fue tipo autólogo 57.7% y la fuente principal de células madre fue sangre periférica 96.5%. Los resultados difieren con el estudio realizado por Texeira E²³., en cuanto al diagnóstico que motivó el TPH en el que encuentran que Mieloma Múltiple representa el 6.3% mientras que en nuestro estudio encontramos dicho diagnóstico representa el 35.9% del total de trasplantes, sin embargo, se muestran porcentajes similares respecto a las variables sexo 58.3% y edad 30.8 años.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- Las características de las infecciones documentadas microbiológicamente muestran un porcentaje de aislamiento de bacterias Gram negativas del 29% y de bacterias Gram positivas de 56%, además en el grupo de Gram positivas predomina *S. epidermidis* con 58.5% y en el grupo de Gram negativas predominan *K. pneumoniae* y *E coli* con 9.8% y 9.8% respectivamente, mientras que en el grupo de las bacteriemias el *S. epidermidis* predomina con 66.7% de los aislamientos.
- En cuanto al perfil de sensibilidad de microorganismos Gram positivos aislados en pacientes con TPH se encuentra que la mayor parte de aislamientos corresponden a *Staphylococcus epidermidis* en muestra de sangre con una sensibilidad de 46% a ciprofloxacino y 66% a levofloxacino, mientras que la sensibilidad a oxacilina fue de 28% y a vancomicina del 100%. En cuanto al perfil de sensibilidad de microorganismos Gram negativos fue *Klebsiella pneumoniae* el microorganismo aislado con mayor frecuencia con 100% de sensibilidad a aminoglucosidos, carbapenems y levofloxacino, mientras que la sensibilidad se ve disminuida contra ceftazidima 50%, cefepime 50% y ciprofloxacino 66%. Se reporta un cultivo con *Klebsiella pneumoniae* BLEE+ en muestra de secreción uretral.
- La frecuencia de neutropenia febril fue del 66% siendo el principal foco gastrointestinal (24.6%), seguido de las bacteriemias (10.6%), dérmico (2.8%), catéter (2.8%) y finalmente con foco respiratorio y renal (ambos con 1%).

- En cuanto a la frecuencia y tipos de microorganismos aislados en bacteriemias se encuentra que las mismas corresponden al 10.6% del total de neutropenias febriles siendo el principal microorganismo Gram positivo *Staphylococcus epidermidis* (66.7%); y el principal microorganismo Gram negativo fue *Klebsiella pneumoniae* (20%).
- Respecto a las características clínico-epidemiológicas, el estudio muestra que los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos son en mayor frecuencia pacientes de sexo masculino (74%), con una edad promedio al momento del trasplante de 44 años, siendo mieloma múltiple el diagnóstico que motivó el trasplante en la mayoría de los casos (35.9%), el trasplante tipo autólogo fue el que predominó (57.7%) y la fuente principal de células madre fue de sangre periférica (95.6%).

5.2. RECOMENDACIONES

- En los resultados de las infecciones documentadas microbiológicamente de pacientes con TPH se encontró predominancia de los aislamientos de Gram positivos (*Staphylococcus epidermidis*) sin embargo este microorganismo es parte de la flora normal en la piel del ser humano por lo que se podría considerar como posible contaminante de las muestras, es necesario entonces correlacionar con la clínica del paciente y la posibilidad de una segunda muestra. Es necesario controlar y descartar cualquier posible contaminación para obtener resultados fiables y tomar medidas preventivas al respecto.
- En cuanto al perfil de sensibilidad se observa un porcentaje del mismo disminuido en Gram positivos principalmente a fluoroquinolonas y mucho menor a oxacilina, mientras que para Gram negativos la sensibilidad fue mayor con aminoglucosidos, carbapenems y fluoroquinolonas, sin embargo se debe tener en cuenta el bajo porcentaje de aislamientos para Gram negativos, así mismo es preocupante la presencia de *Klebsiella BLEE+* por lo que es recomendable el enfoque de uso racional de antimicrobianos para el manejo exitoso de este tipo de infecciones.
- Es recomendable mayores esfuerzos para disminuir la frecuencia de neutropenia febril, así como de las complicaciones que estas conllevan a corto mediano y largo plazo en este grupo de pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos.
- Dado que el presente estudio se realizó tomando en cuenta la población trasplantada durante los años 2009-2014 es posible que el porcentaje bacteriemias y de la presencia de cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido en sangre se vea incrementado

en los años siguientes dados la incorporación y mayor accesibilidad a nuevas moléculas en el petitorio farmacoterapéutico de EsSalud por lo que es necesario continuar y profundizar con el seguimiento a largo plazo de los pacientes trasplantados.

- Se debe focalizar el seguimiento clínico-farmacoterapéutico así como de intervención precoz en los pacientes sometidos a TPH sobre todo en aquellos con características clínicas sugerentes de mayores complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. - Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT), WBMT: Global Transplant Activity (GTA), [Sitio en internet: www.wbmt.org/consultado en septiembre 2016].
- 2.-Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL, Reporte: Financiamiento de las enfermedades de alto costo para los afiliados al SIS, [sitio en internet: <http://www.fissal.gob.pe/> accedido en setiembre 2016].
- 3.-EsSalud: Análisis Ejecutivo a nivel Nacional 2015 / Seguridad Social del Perú. Gerencia Central de Planeamiento y Desarrollo. Gerencia de Gestión de la Información. Sub Gerencia de Estadística – Lima: EsSalud; 2015. 65p.
- 4.- Gerencia Central de Planeamiento y Desarrollo- Gerencia de Gestión de la Información- Sub-Gerencia de Estadística, Essalud: Principales Indicadores de Salud 1990 – 2015, [sitio en internet: <http://www.essalud.gob.pe/estadistica-institucional/> consultado en setiembre 2016].
- 5.-EsSalud: En cifras, cifras preliminares Junio 2016, Prestaciones y Recursos de Salud por Redes y Establecimientos de Salud, Informe de Análisis Ejecutivo a Nivel Nacional – 2015, [sitio en internet: <http://www.essalud.gob.pe/estadistica-institucional/consultarealizadaensetiembre> 2016].
- 6.-Gudiol C., García-Vidal C., Aman M., Sánchez-ortega I., Patiño B., Duarte R., Carratalé J., Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients, Bone Marrow Transplantation (2014) 49, 824–830.
- 7.- Krull M., Klare I., Ross B., Trenchel R., Beelen,D. Todt D., Steinmann E., Buer J., Rathb P-M., Steinmann J., Emergence of linezolid- and vancomycin

resistant *Enterococcus faecium* in a department for hematologic stem cell transplantation, *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2016) 5:31.

8. - Hong J., Mi S., Kyung H., Ji S., Soo Y., Park J., Kyun Y., Kyung E., Bok D., Hoon J., Comparison of Characteristics of Bacterial Blood stream Infection between Adult Patients with Allogeneic and AUTÓLOGOus Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant* 19 (2013) 988-999.

9. - Kimura M., Aroka H., Yoshida A., Yamamoto H., Abe M., Okamoto Y., et al., Breakthrough viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving levofloxacin prophylaxis in a Japanese hospital, *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:372.

10.- Kimura S., Akahoshi Y., Nakano H., Ugai T., Wada H., Yamasaki R., et al., Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of Infection* (2014) 69, 13-25.

11.- Rapoport A., Miller L., Linder T., Eberly S., Raubertas R., Lipp J., et al., Analysis of Factors That Correlate With Mucositis in Recipients of AUTÓLOGOus and Allogeneic Stem-Cell Transplants, *J Clin Oncol*, Vol 17, No 8 (August), 1999: pp 2446-2453.

12.- Escobar K., Rojas P., Ernst D., Bertin p., Nervi B., Jara V., et al., Admission of Hematopoietic Cell Transplantation Patients to the Intensive Care Unit at the Pontificia Universidad Católica de Chile Hospital, *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015) 172-195.

13.- Ugai T., Hamamoto K, Kimura S., Akahoshi Y., Nakano H., Harada N.,, et al., A retrospective analysis of computed tomography findings in patients with pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation Tomotaka, European Journal of Radiology 84 (2015) 2663–2670

14.-Mikulska M., Del Bono V., Raiola A., 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, Biol Blood Marrow Transplant 15:47-53, 2009.

15.-R. Hanajiri, T. Kobayashi, K. Yoshioka, D. Watanabe, K. Watakabe, Y. Murata, et al., Central Nervous System Infection Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy (2016).

16.-Yeshurun M., Gafer-Gvili A., Thaler M., Keller N., Nagler A., and Shimoni A., Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single center experience, Infection (2010) 38:211–215.

17.-Zacharioudakis I., Ziakas P., Mylonakis E., Clostridium Difficile Infection in the Hematopoietic Unit: A Meta-Analysis of Published Studies, Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 1641-1665 .

18.- Moya I., Muñío J., Carnot J., Rodríguez Y., Chávez R., Rodríguez C., Complicaciones infecciosas en el período inmediato precoz pos trasplante de progenitores hematopoyéticos, [sitio en internet: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol51_4_12/med03412.htm]

19.-Kim S., et al., Incidence and risk factors for carbapenem- and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteriemia in hematopoietic stem cell transplantation recipients, Scandinavian Journal of Infectious Disease, 2014; 46: 81-88.

20.-Parody R., Martino R., Rovira M., Vazquez L., Vázquez M., De la Cámara R., Blazquez C., et al., Severe Infection after Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: Comparison of Cord Blood Transplantation with Peripheral Blood and Bone Marrow Transplantation, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 12:734-748 (2006).

21.-El-Mahallawy H., Samir I., Abdel R., Kadry D., El-Kholy A., Source, pattern and antibiotic resistance of blood stream infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* (2014) 26, 73–77.

22.-Wang L., Eang 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, *Medicine*, 2015; 94 (45):e1931.

23. - Texeira E., Dulley F., Basso M., Vieira M., Coracin F., et al., Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factor and impact on outcome, *International Journal of Infectious Disease* 16 (2012) e424-e428.

24.- Duarte M., Trasplante autólogo de médula ósea, *Acta MedColomb* Vol. 37 N° 4 -2012.

25.-Alfaro J., Gonzales N., Trasplantes de progenitores hematopoyéticos, *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2008; 19; 5 – 14)

26.-Jaime J., Dorticós E., Pavón V., Cortina L., Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones, *Revista Cubana Hematología* 2004; 20(2).

- 27.-Robert L., Swaminathan S., Angarone M., Blouin G., Camins B., Casper C., et al., Prevention and Treatment of Cancer Related Infections, NCCN Guidelines versión 2.2016.
- 28.-Kedia S, Acharya PS, Mohammad F, Nguyen H, Asti D, et al. (2013) Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Stem Cell Res Ther S3:002.
- 29.-Villasis-Keever A., Mosqueda J., INFECCIONES en trasplante de médula ósea, Rev Invest Clin 2005; 57 (2): 381-386.
- 30.-Rovira M., Ruiz I., INFECCIONES en el trasplante de progenitores Hematopoyéticos, Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25(7):477-86.
- 31.-Hening I., Zuckerman T., Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives, Rambam Maimonides Med J 2014; 5 (4):e0028.
- 32.-Negrin R., Sources of hematopoietic stem cell, UpToDate topic 3537 version29.0 Jul17, 2015.
- 33.-Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, Schaefer UW, Grosse-Wilde H, Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow, Blood. 1996; 88(7):2775.
34. - Vellenga E, Van Agthoven M, Croockewit AJ, Verdonck LF, Wijermans PJ, et al., Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study, Br J Haematol. 2001; 114(2):319.

35.-Tjønnfjord GE, Steen R, Evensen SA, Thorsby E, Egeland T, Characterization of CD34+ peripheral blood cells from healthy adults mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, *Blood*. 1994; 84(8):2795.

36.-Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, von Bergwelt-Baildon M., Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults, *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.

37.-Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásica (INEN), Dirección de Medicina Departamento de Oncología Médica, Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos, Lima Perú 2013.

38.-Negrin R., Sources of hematopoietic stem cell, UpToDate topic 3537 version29.0 Jul17, 2015.

39.-Wingard J., Overview of infections following hematopoietic cell transplantation, UpToDate last updated: May 09, 2016.

40.-Montoya CL, Sierra M, Vidal A, *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2016; 24: 2 (Abril-Junio), 90-102.

41.-Laheij A., De Soet J., Von Dem Borne P., Kuijper E., kraneveld E., et al, Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients, *Support Care Cancer* (2012) 20:3231–3240.

42.-Bensinger W, Schubert M, Ang K, Brizel D, Brown E, et al., NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care, (*JNCCN* 2008;6[Suppl 1]:S1–S21)

43.-Cordonnier C., Engelhard D., Ljungman P., Dekker A., Donnelly J, et al.,
Definitions of Infectious Diseases and Complications after Stem Cell
Transplant- A proposal from the Infectious Diseases Working Party of the
EBMT, November 1st, 2001. Version n° 1.

44.-Infectious Disease Society of America, Guidelines for the use of
antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Hughes
WT, et al. Clin Infect Dis 1997; 25:551–73.

45.-Liu C-Y, Lai Y-C, Huang L-J, Yang Y-W, Chen T-L., et al., Impact of
bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral
antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients, Bone Marrow
Transplantation (2011) 46, 1231–1239.

ANEXOS

ANEXO N°1: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES
PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE
PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2009-
2014.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADOR	FUENTE
Edad	Tiempo de vida expresado en años	Tiempo de vida expresado en años hasta el momento en el que fue sometido al TPH.	Cuantitativa	Continua	número de años	Historia clínica
Sexo	Características genotípicas y fenotípicas de género	Género que figura en documento de identidad nacional	Cualitativa	Nominal dicotómica	Hombre Mujer	Historia clínica
Enfermedad de base	Enfermedad de origen que motivó el TPH.	Enfermedades neoplásicas hematológicas o inmunológicas que motivaron el trasplante	Cualitativa	Nominal politómica	Mieloma Múltiple Leucemia Mielocítica Crónica Leucemia Mielocítica Aguda LLC Anemia aplásica Linfoma NH Linfoma H Síndrome Mielodisplásico	Historia clínica

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADOR	FUENTE
Tipo de trasplante	Diversos procedimientos por los cuales se implante un organo o tejido de un donante a un receptor.	Trasplante de precursores hematopoyéticos según tipo de donante.	Cualitativa	Nominal politómica	Autólogo Alogénico Singénico	Historia clínica
Fuente de progenitores hematopoyéticos	Fuente de obtención de Precusores hematopoyéticos que serán infundidos en el receptor	Fuente de Precusores hematopoyéticos registrados en la historia clínica	Cualitativa	Nominal politómica	Sangre Médula Cordón Mixto	Periférica ósea umbilical Historia clínica
Neutropenia febril	Recuento de neutrófilos menor de 500 cel/ml o menor de 1000 cel/ml y que se prevea su caída en las siguientes 48Hrs	Inicio de fiebre (Temp oral 38.3°C o 38.0°C dos veces dentro de 12 horas, en ausencia de otras causas conocidas), inflamación local, o cualquier síntoma de infección en un paciente con conteo de PMN <500/mm ³ , o se espera este nivel en las próximas 48 horas, debido a una quimioterapia reciente.	Cualitativa Dicotómica	Nominal Dicotomicas	Si No	Historia clínica
Infección definida microbiológicamente	Neutropenia Febril asociada a un organismo infeccioso detectado en cultivo.	Neutropenia Febril con foco infeccioso probado microbiológicamente, microorganismo detectado en cultivo.	Cualitativa	Nominal politómica	Sin infección definida microbiológicamente con infección definida microbiológicamente.	Historia clínica

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADOR	FUENTE
Sitio de infección	Lugar de infección, probable o probada.	Sitios afectados por INFECCIONES en el enfermo neutropénico	Cualitativa	Nominal	Gastrointestinal Piel Respiratorio otros	Historia clínica
Bacteriemia	Presencia de bacterias en sangre.	Presencia de bacterias en sangre con hemocultivo positivo.	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Microorganismo aislado	Separación microbiológica del microorganismo	Resultado de antibiograma	Cualitativa	Nominal	Gram positivo: -Pseudomona aeruginosa -Klebsiella pneumoniae -Stenotrophomona maltophila -Escherichia coli Gram negativos: -Staphulococcus aureus -Enterococcus faecium	Historia clínica
Bacterias productoras de blee BLEE	Enterobacterias gramnegativas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) con resistencia a cefalosporinas de tercera generación, monobactámicos y aminoglucósidos.	Resultado de antibiograma con enterobacterias gramnegativas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) con resistencia a cefalosporinas de tercera generación, monobactámicos y aminoglucósidos.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Numero de BGN BLEE	Historia clínica

**ANEXO N°2: INSTRUMENTO RECOLECCIÓN DE DATOS
 PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN
 PACIENTES TRASPLANTADOS DE PRECURSORES
 HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
 REBAGLIATI MARTINS 2009-2014.**

Iniciales:

Sexo: Edad: Autogenerado:

Diagnóstico de fondo:

Leucemia aguda	Mieloma Múltiple	Sdmielodisplasico
LNH	LLC	Otra
LH	LMC	

Dx al entrar a Trasplante:

Fecha de TPH: (día/mes/año)

Tipo de Trasplante:

Autólogo Alogénico no relacionado Alogénico relacionado Singénico

Fuente células madre:

Médula ósea Sangre Periférica Sangre de Cordón Otros productos:

Donante:

Relacionado No relacionado

Profilaxis Antimicrobiana:

Metronidazol Mebendazol Sulfametoxazol/tmp Otro:

Neutropenia: SI NO

FIneutrop:.....FTneutrop.....Días

Nutropenia Febril: si no

Foco Neutropenia Febril:

Mucositis: si no

Grado Mucositis:..... Tiempo de prendimiento:

Terapia:

Ceftazidima	FI	FT	Días	imipenem:	FI	FT	Días
Amikacina	FI	FT	Días	Meropenem:	FI	FT	Días
Cefepime:	FI	FT	Días	Vancomicina:	FI	FT	Días
Piperac/tazob	FI	FT	Días	Colistina;	FI	FT	Días.....
Linezolid:	Fi	FT	Días				
SMT/TMP:	FI	FT	Días				
Otro:	FI	FT	Días				

Dx infectológico:

Aislamiento bacteriológico1:.....fecha:.....muestra:.....

Sensibilidad bacteriana:

Resistencia bacteriana:

BLEE: resistente a aztreonam y cefalosporina 3ºgen

MDR: resistente al menos dos de los siguientes: ceftazidima, piperacilina/tazobactam, carbapenems

Aislamiento bacteriológico2:..... fecha:.....muestra:.....

Sensibilidad bacteriana:

Resistencia bacteriana:

BLEE: resistente a aztreonam y cefalosporina 3ºgen

MDR: resistente al menos dos de los siguientes: ceftazidima, piperacilina/tazobactam, carbapenems

Aislamiento bacteriológico3:..... fecha:.....muestra:.....

Sensibilidad bacteriana:

Resistencia bacteriana:

BLEE: resistente a aztreonam y cefalosporina 3ºgen

MDR: resistente al menos dos de los siguientes: ceftazidima, piperacilina/tazobactam, carbapenems

Marcadores serológicos:.....PCR/CV:.....

Imágenes en TC :.....

Intercurrencias en el seguimiento (hasta el año):.....

Neumonía intersticial:

SDRA

EICH CRONICO

Recurrencia de enfermedad

ANEXO N°3: VALIDEZ DE INSTRUMENTOS – CONSULTA DE EXPERTOS

PERFIL MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES
TRASPLANTADOS DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2009-2014.
FORMULARIO AD HOC PARA CONSOLIDAR DATOS

N°	ASPECTOS A CONSIDERAR	EXPERTOS					
		A		B		C	
		SI	NO	SI	NO	SI	NO
1	El instrumento tiene estructura lógica.	✓		✓		✓	
2	La secuencia de presentación de ítems es óptima	✓		✓		✓	
3	El instrumento abarca en su totalidad el problema de investigación.	✓		✓		✓	
4	Los ítems permiten medir el problema de investigación.	✓		✓		✓	
5	Los ítems permiten recoger información para alcanzar los objetivos de la investigación.	✓		✓		✓	
6	El instrumento abarca las variables e indicadores.	✓		✓		✓	
7	Los ítems permiten contrastar la hipótesis.	✓		✓		✓	

TABLA DE IDENTIFICACION DE EXPERTOS		
	APELLIDOS Y NOMBRES	FIRMA DEL EXPERTO
A	OKAMOTO KUNIYOSHI LUIS	 <small>Dr. LUIS OKAMOTO KUNIYOSHI Int. Sociología Médica, Hospital Flix 150 C.M.P. 14928 R.N.E. 9758</small>
B	Carlos A Chavez Lowmas	 <small>Dr. CARLOS ALBERTO CHAVEZ LOWMAS Int. Sociología Médica, Hospital Flix 150 C.M.P. 14928 R.N.E. 9758</small>
C	JUAN CARRASCO PERRIGGO	

MINISTERIO DE SALUD
 HOSPITAL NACIONAL - DOS DE MAYO
 Dr. JUAN VICENTE CARRASCO PERRIGGO
 Acuña Interna - San Blas

ANEXO N°4: MATRIZ DE CONSISTENCIA

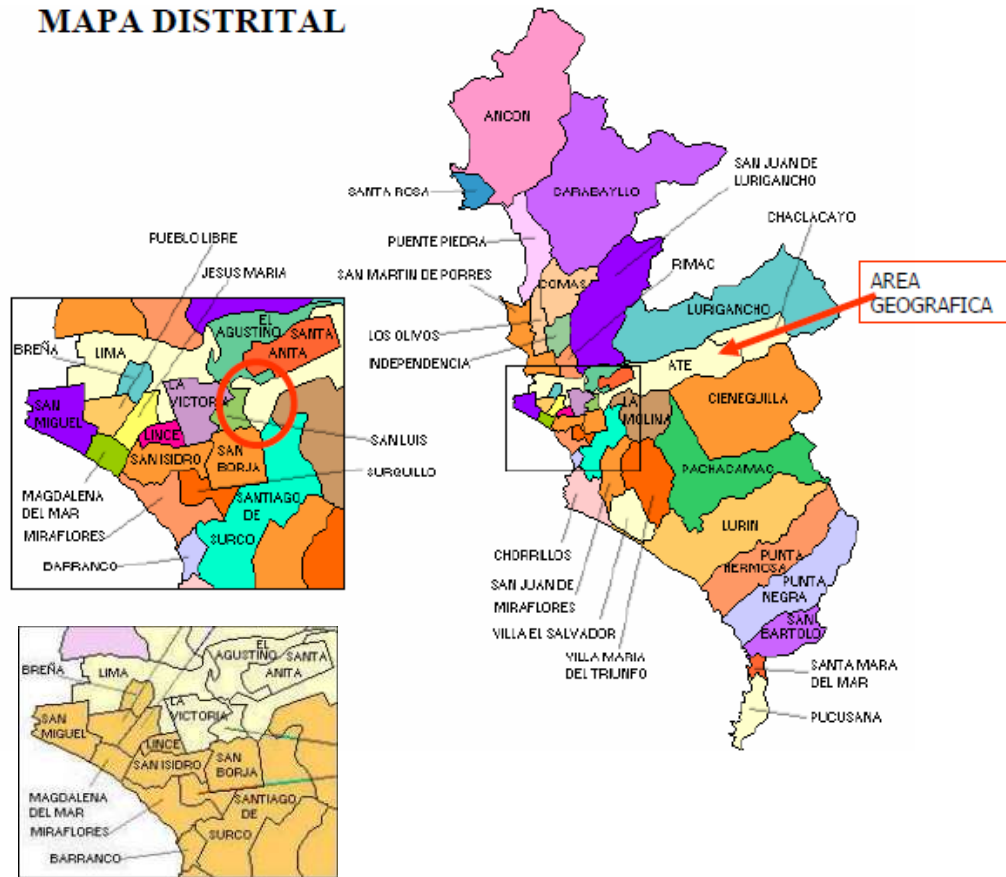
PROBLEMAS	OBJETIVOS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA
<p>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA GENERAL ¿Cuál es el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL Describir el perfil microbiológico de las infecciones bacterianas en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014.</p>	<p>Perfil microbiológico</p>	<p>Microorganismo aislado Sensibilidad de microorganismo aislado</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN El método de investigación del estudio es descriptivo, retrospectivo. Observacional.</p>
<p>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ESPECÍFICOS:</p>	<p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p>	<p>VARIABLES</p>	<p>INDICADORES</p>	
<p>¿Cuáles son las características de las infecciones documentadas microbiológicamente en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?</p>	<p>Describir las características de las infecciones documentadas microbiológicamente en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú 2009-2014.</p>	<p>Perfil microbiológico</p>	<p>Microorganismo aislado</p>	

PROBLEMAS	OBJETIVOS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA
¿Cuál es el perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?	Describir el perfil de sensibilidad de los microorganismos aislados en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú 2009-2014.	Perfil microbiológico	Sensibilidad de microorganismo aislado	TIPO DE INVESTIGACIÓN El método de investigación del estudio es descriptivo, retrospectivo. Observacional.
¿Cuál es la frecuencia y foco de neutropenia febril en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?	Conocer la frecuencia y foco de neutropenia febril en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú 2009-2014..	Neutropenia febril	Frecuencia de neutropenia febril Foco de neutropenia febril	
¿Cuál es la frecuencia y tipos de microorganismos aislados en bacteriemias en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?	Conocer la frecuencia y tipos de microorganismos aislados en bacteriemias en pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014.	Bacteriemias	Frecuencia de Bacteriemias Foco de Bacteriemias	

PROBLEMAS	OBJETIVOS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA
¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2009-2014?	Describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú 2009-2014.	Clínicos epidemiológicos.	Edad Sexo Enfermedad de Base Tipo de trasplante Fuente de progenitores hematopoyéticos Mucositis	TIPO DE INVESTIGACIÓN El método de investigación del estudio es descriptivo, retrospectivo. Observacional.

ANEXO N°5: MAPA GEOPOLÍTICO DE LA UBICACIÓN DEL HNERM – 2019

MAPA DISTRITAL



FUENTE: DIAGNÓSTICO Situacional en Servicios de Salud 2008