



# Infección del torrente sanguíneo en pacientes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos. Siete años de experiencia con adultos y niños

Flavio G. Lipari, Abel H. Zárate, Juan J. García, Ana L. Basquiera y Juan P. Caeiro

## Bloodstream infection in patients receiving hematopoietic stem cell transplant. Seven years of experience with adults and children

**Background:** Bloodstream infection is a common complication, which can be life-threatening for hematopoietic stem cells transplant recipients. **Objective:** To analyze the characteristics of bloodstream infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Materials and Methods:** Observational, retrospective study. We reviewed the records of 451 patients (autologous and allogeneic transplants) from January 2009 to October 2015. **Results:** 99 positive blood cultures in 73 patients with bloodstream infection (16%) were found. Mortality attributable to infectious causes was 17%. From the 99 bloodstream infection, 63% were caused by gram-negative bacilli (*Escherichia coli* 45%, *Klebsiella* spp 23%, *Pseudomonas* spp 11% *Acinetobacter* spp % and other bacilli 15%), 33% by gram-positive cocci, 3% by fungi and 1% by gram-positive bacilli. The gram-negative bacilli were ciprofloxacin resistant (81%), piperacillin/tazobactam resistant (48%), extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* (40%), cefepime resistant (39%) and there was no resistance noted to amikacin. **Discussion:** There is a higher frequency of gram-negative bacilli infection, with a high percentage of multiresistant microorganisms and high resistance to empirical antibiotic treatment.

**Key words:** Bone marrow transplant, bloodstream infection, etiology, susceptibility, neutropenia.

**Palabras clave:** Trasplante, infección del torrente sanguíneo, bacteriemias, etiología susceptibilidad *in vitro*, neutropenia.

Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina. Servicio de Infectología (FGL, AHZ, JPC). Servicio de Hematología y Oncología (JGG, ALB).

Sin conflictos de intereses. Sin fuentes de financiación.

Recibido: 7 de agosto de 2017  
Aceptado: 21 de noviembre de 2017

**Correspondencia a:**  
Flavio Gabriel Lipari  
fglipari@gmail.com

## Introducción

El trasplante de precursores hematopoyéticos es el tratamiento de elección para numerosas neoplasias hematológicas. En nuestro país, cada vez es mayor la cantidad de pacientes sometidos a estos tipos de procedimientos y mayor el número de centros médicos que lo realizan<sup>1</sup>.

La infección del torrente sanguíneo constituye una complicación frecuente y grave de los pacientes receptores de esos trasplantes; los reportes informan que las posibilidades que se tenga un evento de este tipo es alrededor de 20%<sup>2,3</sup>. La gran inmunodepresión sumado al prolongado tiempo de neutropenia conllevan la posibilidad de aparición de bacteriemias y fungemias que pueden comprometer la vida del paciente<sup>4</sup>. La tasa de letalidad, cercana a 20%, en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo es elevada, aún en la actualidad<sup>5</sup>.

Las series similares de Estados Unidos de América y la Unión Europea, demuestran un predominio de bacterias cocáceas grampositivas por sobre bacilos gramnegativos, entre los microorganismos aislados en hemocultivos<sup>5,6</sup>.

Algunos centros utilizan de forma rutinaria profilaxis

con quinolonas en estos pacientes, estrategia que puede provocar selección de bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos<sup>7,8</sup>.

A su vez, las opciones de terapia antimicrobiana para cepas multi-resistentes son limitadas y el manejo de estas infecciones graves en estos pacientes de alto riesgo se está convirtiendo en un desafío terapéutico.

El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas, clínicas y microbiológicas de pacientes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos que cursaron con episodios de infecciones de torrente sanguíneo en un hospital de Córdoba, Argentina.

## Pacientes y Métodos

Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se revisaron la historia clínica electrónica de 73 pacientes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos con 99 hemocultivos positivos, de un total de 451 sometidos al procedimiento, entre enero de 2009 y octubre de 2015 (83 meses). Dada la naturaleza electrónica de la historia clínica, se pudo tener acceso a la totalidad de los datos propuestos a estudiar.



Se caracterizaron variables demográficas de los pacientes, tipos de trasplante (autólogo o alogénico), tiempo de infección, enfermedad de base y causa de muerte. Se estudió la etiología microbiológica y la sensibilidad antimicrobiana de dichos aislamientos.

Para procesar los hemocultivos e identificación bacteriana, se utilizó los dispositivos Bactec Fx™, Phoenix® y Maldi tof MS de BD y Vitek® 2 de bioMérieux.

Para *Staphylococcus* coagulasa negativa se exigieron dos hemocultivos positivos para considerar que el paciente tenía una infección de torrente sanguíneo. Se incluyó en la revisión a quienes tuvieron hemocultivos positivos sólo de catéter venoso central y fueron tratados con antimicrobianos.

Todos los pacientes recibieron antibioprofilaxis con quinolonas (norfloxacina o ciprofloxacina).

Se utilizó por protocolo de la institución piperacilina/tazobactam como antibioterapia empírica de inicio para el paciente con neutropenia febril.

Fiebre fue definida como un único registro de temperatura axilar mayor o igual a 38,0 °C y neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 céls/mm<sup>3</sup>.

El análisis estadístico incluyó variables cuantitativas: media, mediana. Para variables cualitativas se usó test de  $\chi^2$  de Pearson, estadístico Exacto de Fisher y test t de Student. En todos los casos el nivel de significación utilizado fue de 0,05. Se usó el programa estadístico SPSS para Windows versión 22.

El estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud del hospital donde se realizó.

## Resultados

Setenta y tres pacientes tuvieron infección del torrente sanguíneo (16%), registrándose 99 episodios de infección del torrente sanguíneo; 18 pacientes tuvieron más de un episodio de infección registrado (24,6%).

Eran hombres 65% de ellos (Tabla 1). La distribución por edad fue de menores de 18 años 27%, mayores de 18 y hasta 50 años 56% y más de 50 años, 17%.

De los pacientes analizados 32% [n: 24] tenían linfoma, 22% [n: 16] leucemia mieloide aguda, 14% [n: 10] leucemia linfática aguda, 11% [n: 8] aplasia medular, 7% [n: 5] síndrome mielodisplásico, 6% [n: 4] mieloma múltiple y otras patologías 8% [n: 6].

De los 73 pacientes con infección, 64% habían recibido trasplantes alogénicos y 36% trasplantes autólogos de precursores hematopoyéticos.

El tiempo de la bacteriemia se produjo en 92% dentro del primer mes del trasplante, 3% entre el primer y segundo mes y 5% luego de los dos meses desde el procedimiento.

Se encontraban neutropénicos 74% de los pacientes en el momento de los hemocultivos positivos; el restante porcentaje de hemocultivos fueron solicitados por registros de fiebre en ausencia de neutropenia.

Luego del trasplante, 51% de los pacientes tuvieron sobrevida, 32% muerte de causa oncológica y 17% muerte de causa infecciosa. Entre los pacientes fallecidos por causa infecciosa, la comparación entre los receptores de trasplante alogénico y los autólogos fue estadísticamente significativa, con un p: 0,0036.

Del total de 73 pacientes, 70% [n: 51] recibieron norfloxacina como profilaxis y 30% [n: 22] recibieron ciprofloxacina. No se observó diferencia significativa en la tasa de muerte por causas infectológicas entre ellas, (p: 0,5).

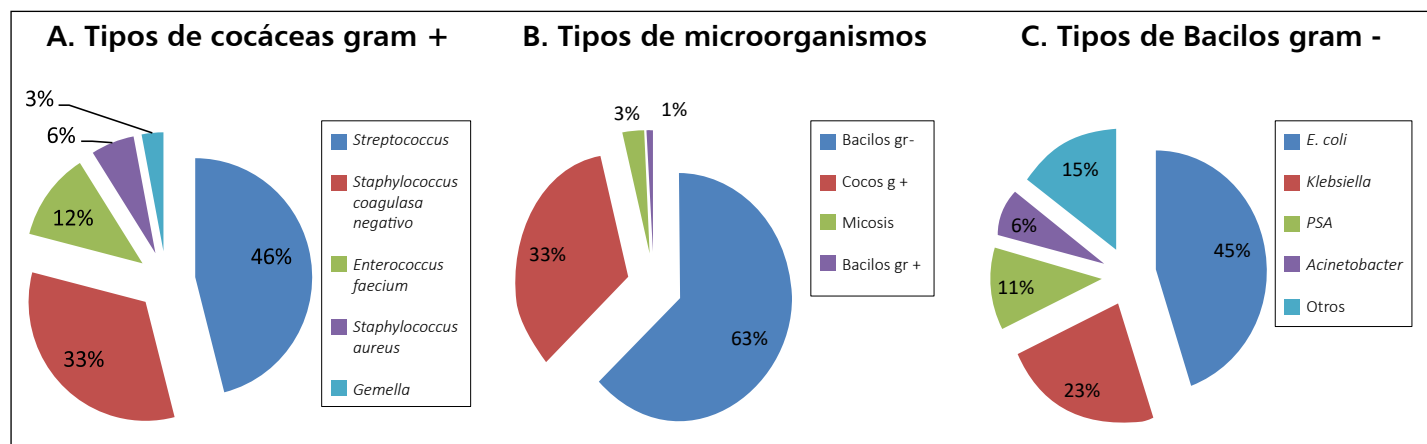
De los 99 eventos de infección del torrente circulatorio (Tabla 2), 63% fueron provocados por bacilos gramnegativos, 33% por cocáceas grampositivas, 3% de etiología fúngica y 1% causadas por bacilos grampositivos.

**Tabla 1. Sexo, edad, estado de neutropenia y tipo de trasplantes de los pacientes receptores de células hematopoyéticas e infección del torrente sanguíneo**

| Demografía         | Porcentajes      |                                      |
|--------------------|------------------|--------------------------------------|
| Sexo               | Masculino: 65,3% |                                      |
| Edad               | < 18 años: 27%   | ≥ 18 a ≤ 50 años: 56% > 50 años: 17% |
| Neutropenia        | Sí: 76,3%        | No: 23,7%                            |
| Tipo de trasplante | Autólogo: 36,1%  | Alogénico: 63,9%                     |

**Tabla 2. Etiología de las infecciones del torrente sanguíneo en receptores de precursores hematopoyéticos**

| Tabla de microorganismos                 | n  | %  |
|--|----|----|
| Bacilos gramnegativos                    | 62 | 63 |
| <i>Escherichia coli</i>                  | 28 | 45 |
| <i>Klebsiella</i>                        | 14 | 23 |
| <i>Pseudomona</i>                        | 7  | 11 |
| <i>Acinetobacter</i>                     | 4  | 6  |
| Otros bacilos                            | 9  | 15 |
| Cocáceas grampositivas                   | 33 | 33 |
| <i>Streptococcus</i>                     | 15 | 46 |
| <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativa | 11 | 33 |
| <i>Enterococcus faecium</i>              | 4  | 12 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | 2  | 6  |
| <i>Gemella</i> sp                        | 1  | 3  |
| Micosis                                  | 3  | 3  |
| <i>Candida krusei</i>                    | 1  | 33 |
| <i>Candida albicans</i>                  | 1  | 33 |
| Levadura sin tipificar                   | 1  | 33 |
| Bacilos grampositivos                    | 1  | 1  |
| <i>Corynebacterium jeikeium</i>          | 1  | -  |
| Total                                    | 99 |    |



**Figura 1. A:** Porcentaje relativo de cocáceas grampositivas aisladas en sangre en los pacientes trasplantados de células hematopoyéticas, *Streptococcus*, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Gemella* sp. **B:** Porcentaje de bacilos gramnegativos, cocáceas grampositivas, micosis, bacilos grampositivos. **C:** Porcentaje de Bacilos gram negativos *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, otros.

Los bacilos gram negativos eran *Escherichia coli*, (45%) *Klebsiella* spp (23%), *Pseudomonas* spp (11%), *Acinetobacter* spp (6%) y otros bacilos (15%) (Figura 1).

Entre ellos se observó una resistencia de 81% a ciprofloxacina, 48% a piperacilina/tazobactam, 40% eran enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), 39% eran resistentes a cefepime, 27% resistentes a gentamicina, 10% a carbapenems y no se observó resistencia a amikacina (Figura 2).

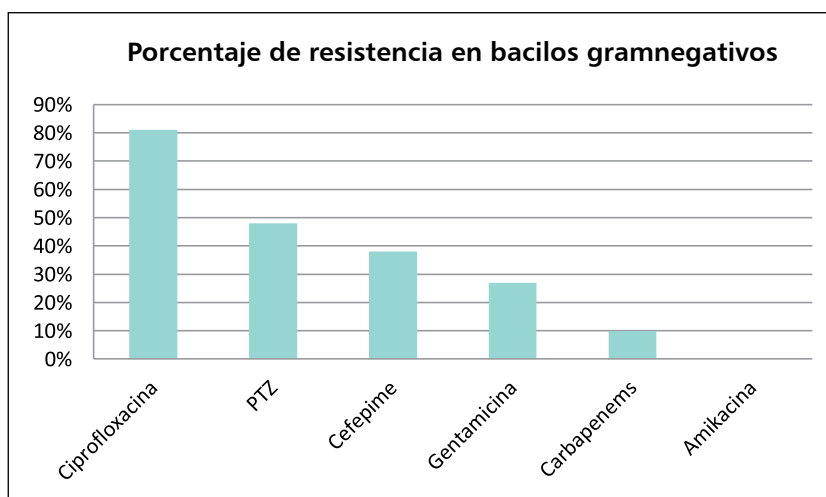
Las cocáceas grampositivas eran: especies de *Streptococcus* (46%), *Staphylococcus coagulasa negativa* (33%), *Enterococcus faecium* (12%) *Staphylococcus aureus* (6%) y *Gemella* sp (3%). En el género *Streptococcus* se encontró resistencia a penicilina (11%). *Staphylococcus coagulasa negativa* eran resistentes a meticilina 90% de las cepas. Los dos aislados de *S. aureus* fueron sensible a meticilina. El 100% de los aislados de *Enterococcus* eran de la especie *faecium*, todos con resistencia a vancomicina.

Entre los fallecidos por causa infecciosa (12 pacientes), 10 lo fueron por bacilos gramnegativos; se comprobó resistencia a quinolonas en 50% de estos microorganismos aislados en sangre.

## Discusión

En nuestro centro se observa una tasa de infección del torrente sanguíneo similar a los reportes internacionales de otros centros que realizan trasplantes de precursores hematopoyéticos<sup>9</sup>.

Son factores de riesgo para infección del torrente sanguíneo tener linfomas o leucemias agudas, ser sometido a trasplante alogénico o tener neutropenia prolongada.



**Figura 2.** Porcentaje de resistencia de los bacilos gram negativos de los aislamientos en sangre de los pacientes receptores de células hematopoyéticas. PTZ: piperacilina/tazobactam.

La mayoría de los casos se producen en el primer mes post trasplante, bajando los casos de infección después del día 30.

El porcentaje de muertes atribuibles a causas infecciosas es similar a la de otros centros<sup>5</sup>.

Se observó un mayor número de eventos infecciosos provocados por bacilos gramnegativos, a diferencias de otras series donde se reportan cocáceas grampositivas<sup>6</sup>.

A pesar de que numerosas guías recomiendan la profilaxis antimicrobiana con quinolonas, ésta puede provocar una selección de cepa resistentes, como se observa en las bacterias que causaron la muerte por infección del tracto sanguíneo<sup>10</sup>.



Los elevados porcentajes de aislados productores de BLEE también pueden ser causados por el uso continuo de quinolonas<sup>10,11</sup>.

Las tasas de resistencia a antimicrobianos son altas, además de un porcentaje elevado de resistencia a piperacilina/tazobactam, antimicrobiano de elección para el inicio de terapia en neutropenia febril en nuestra institución. Se podría evaluar un cambio de terapia empírica, usando como opción cefepime, con el agregado de amikacina en los pacientes neutropénicos febriles que presenten compromiso hemodinámico<sup>12</sup>.

Las especies de *Streptococcus* presentan una tasa de resistencia a penicilina menor a las reportadas en otros centros<sup>6</sup>. La gran mayoría de los aislados de *Staphylococcus* eran resistentes a meticilina, pero todos sensibles a vancomicina. Todos los *Enterococcus* reportados fueron de la especie *faecium*, y todos resistentes a vancomicina. Tampoco parece ser necesaria la introducción de vancomicina, como antibioterapia empírica de inicio para los casos de neutropenia febril.

## Resumen

*Introducción:* La infección del torrente sanguíneo es

una complicación usual, que puede comprometer la vida de los pacientes que recibieron trasplante de precursores hematopoyéticos. *Objetivo:* Analizar las características de las infecciones del torrente sanguíneo en receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos. *Materiales y Métodos:* Estudio observacional, retrospectivo. Se revisaron los registros de 451 pacientes (trasplantes autólogos y alogénicos), desde enero de 2009 a octubre de 2015. *Resultados:* Hubo 99 hemocultivos positivos en 73 pacientes con infección del torrente sanguíneo (16%). Mortalidad atribuible a causas infecciosas: 17%. De las 99 infecciones sanguíneas, 63% fueron provocados por bacilos gramnegativos (*Escherichia coli* 45%, *Klebsiella* spp 23%, *Pseudomonas* spp 11%, *Acinetobacter* spp 6% y otros bacilos gramnegativos 15%), 33% por cocáceas grampositivas, 3% por hongos y 1% por bacilos grampositivos. Se observó resistencia a ciprofloxacina (81%), piperacilina/tazobactam (48%), *Enterobacteriaceae* productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE) (40%), cefepime (39%) y ausencia de resistencia a amikacina. *Discusión:* Existe mayor frecuencia de infección por bacilos gramnegativos, con un importante porcentaje de aislados multi-resistentes, y consecuente, alta resistencia al tratamiento antimicrobiano empírico.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of infections in cancer patients 2013. Rev Argent Microbiol 2014; 46 (Supl. 1): 7-144.
- 2.- Puig N, De la Rubia J, Jarque I, Salavert M, Montesinos P, Sanz J, et al. A study of incidence and characteristics of infections in 476 patients from a single center undergoing autologous blood stem cell transplantation. Int J Hematol 2007; 86: 186-92.
- 3.- Hughes W, Armstrong D, Bodey G, Bow E, Brown A, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51.
- 4.- Ninin E, Milpied N, Moreau P, Andre Richet B, Morineau N, Mahe B, et al. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. Clin Infect Dis 2001; 33: 41-7.
- 5.- Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. Clin Microbiol Infect 2013; 19: 474-9.
- 6.- Elting L, Rubenstein E, Rolston K, Bodey G. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 1997; 25: 247-59.
- 7.- Gafter Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie T, Van de Wetering M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD004386.
- 8.- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi M, Giovanni M, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005; 353: 977-87.
- 9.- Blennow O, Ljungman P, Sparrelid E, Mattsson E, Remberger M. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. Transpl Infect Dis 2014; 16: 106-14.
- 10.- Thomas Ray G, Baxter R, DeLorenze G. Hospital-level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2005 41: 441-9.
- 11.- Rodríguez-Baño J, Navarro M, Romero L, Muniain M, Perea E, Pérez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. Clin Infect Dis 2006; 42: 37-45.
- 12.- Paterson D, Mulazimoglu L, Casellas J, Ko W, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. Clin Infect Dis 2000; 30: 473-8.