



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES  
FÚNGICAS INVASIVAS EN TRASPLANTADOS  
HEMATOPOYÉTICOS HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS 2010 A 2014**

PRESENTADA POR  
**OSCAR MELITON REYNA VARGAS**

ASESOR  
**DRA. ROSA BERTHA GUTARRA VILCHEZ**

TESIS  
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON  
MENCION EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

LIMA – PERÚ  
2020



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES  
FÚNGICAS INVASIVAS EN TRASPLANTADOS  
HEMATOPOYÉTICOS HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS 2010 A 2014**

**TESIS  
PARA OPTAR  
EL GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**

**Presentado por**

**OSCAR MELITON REYNA VARGAS**

**Asesora:**

**DRA. ROSA BERTHA GUTARRA VILCHEZ**

**LIMA, PERÚ**

**2020**

## **JURADO**

**Presidente: Dr. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**Miembro: Mg. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

**Miembro: Mtro. JOSEPH JESÚS SÁNCHEZ GAVIDIA**

Esta tesis la dedico especialmente a toda mi familia: mi esposa, mis hijas, mis padres y hermanos; por creer en mi capacidad, por darme el apoyo necesario para continuar estos estudios en mi carrera; y por servirme de fuente de inspiración para superarme día tras día, y así poder luchar para que la vida nos depara un futuro mejor.

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, agradezco a Dios por haberme guiado en cada momento de mi vida, brindándome fuerzas para seguir adelante en este camino largo de mi carrera. Agradezco a mi asesora de tesis, Dra. Rosa Berta Gutarra Vílchez, por su enorme apoyo en la revisión y corrección de la presente tesis, sus conocimientos amplios en investigación han sido de mucha utilidad para poder culminar con la misma.

## ÍNDICE

<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Dedicatoria</b>	iii
<b>Agradecimiento</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Resumen</b>	vi
<b>Abstract</b>	vii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. METODOLOGÍA</b>	9
<b>III. RESULTADOS</b>	13
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	19
<b>CONCLUSIONES</b>	24
<b>RECOMENDACIONES</b>	25
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	26
<b>ANEXOS</b>	30
1. Ficha de recolección de datos	
2. Matriz de codificación de variables	
3. Cálculo de tamaño de muestra	
4. Verificación de aumento de potencia cuando se incrementa controles	

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo de enfermedades fúngicas invasivas (EFI) en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

**Método:** Es un estudio de casos y controles, la muestra fue 25 casos y 104 controles. La selección fue probabilística. En el análisis se midió la asociación con Odds Ratio de los que tenían significancia estadística se utilizó el análisis de regresión logística bivariado y multivariado.

**Resultados:** La edad media de los casos y controles fue 43 años y las neoplasias de base que mayoritariamente motivaron el trasplante fueron mieloma múltiple, linfoma Hodgkin y no Hodgkin. Los factores asociados a enfermedades fúngicas invasivas fueron: días de hospitalización mayor de 33 días con OR:1.18 (IC:1.05-1.64), neoplasia hematológica base de alto riesgo con OR:5 (IC:1.9-12.6), antecedente de enfermedad fúngica invasiva OR:2.6 (IC:1.06-6.5), tipo de trasplante precursor hematopoyético con OR:4.8 (IC:1.06-6.5), mucositis de grado III y IV con OR:6.4 (IC:2.2-18.4) y duración de neutropenia con OR:89 (IC:11-500). De estos, duración prolongada de neutropenia (>14 días) aumento el riesgo de EFI 22 veces más (p: 0.007; OR 22.45, IC 95%:2.3-216), mientras que días de hospitalización mayor de 33 días incrementó el riesgo en 1.07 veces más (p: 0.001; OR: 1.07, IC 95%: 1.01-1.33).

**Conclusión:** La neutropenia mayor de 14 días y la hospitalización mayor de 33 días son los principales factores de riesgo de Enfermedad Fúngica Invasiva. Se sugiere realizar estudios de mayor potencia dado los amplios intervalos de confianza.

**Palabras claves:** Trasplante de médula ósea, infecciones fúngicas invasoras, neutropenia, mucositis, neoplasias hematológicas.



## ABSTRACT

**Objective:** To determine the main risk factors for invasive fungal diseases in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic precursor transplantation of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital.

**Method:** It is a case-control study, the sample was 25 cases and 104 controls. The selection was probabilistic. In the analysis bivariate and multivariate logistic regressions were used to measure association with Odds Ratio, with 95% confidence interval and  $p < 0.05$  with SPSS 25.

**Results:** The mean age was 43 years and the basic neoplasms that mostly motivated the transplant were multiple myeloma, Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin. The main factors associated with invasive fungal diseases were: mean days of hospitalization ( $p: 0.001$ ), high-risk base hematologic malignancy ( $p: 0.000$ ), history of invasive fungal disease ( $p: 0.033$ ), type of hematopoietic precursor transplant ( $p: 0.000$ ), grade III and IV mucositis ( $p: 0.001$ ) and duration of neutropenia ( $p: 0.0001$ ). Of these, prolonged duration of neutropenia ( $> 14$  days) behaved as the main risk factor ( $p: 0.007$ ; OR 22.45, 95% CI: 2.3-216), while hospitalization days greater than 33 days increased the risk in 7% ( $p: 0.001$ ; OR: 1.07, 95% CI: 1.01-1.33).

**Conclusion:** Neutropenia older than 14 days increases the risk of invasive fungal disease 22 times more, while hospitalization older than 33 days increases the risk 1.07 times more. It is suggested to carry out studies of greater power given the wide confidence intervals.

**Keywords:** Bone Marrow Transplantation, invasive fungal infections, neutropenia, mucositis, hematologic neoplasms.

## I. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias hematológicas son difíciles de curar y el trasplante de precursores hematopoyéticos proporciona un potencial curativo; fue realizado por primera vez en la década de los años 50 del siglo pasado y ha experimentado un espectacular desarrollo en las décadas del 80 al 90, estimándose que para el año 2000, en el mundo se habían realizado más 30 000 trasplantes hematopoyéticos. Actualmente se han desarrollado una variedad de modalidades terapéuticas, al ampliar las fuentes de obtención de células progenitoras hematopoyéticas, como los trasplantes de tipo autólogos o alogénicos, sin embargo, aparecen nuevas dificultades y complicaciones (1).

Una de las dificultades, son las Enfermedades Fúngicas Invasivas (EFI) que plantean un elevado riesgo de mortalidad, mucho más grave para los pacientes con neoplasias hematológicas y especialmente para aquellos que son sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), riesgo que ha aumentado en los últimos 30 años (2). Así, la candidiasis invasiva tiene una incidencia de 8-18% y una mortalidad del 30-40% (3) y la aspergilosis invasiva cuenta con una incidencia de 4-15% y una mortalidad aún mayor de 60-85% (4).

Se ha observado que la frecuencia de EFI ha aumentado a lo largo de la última década (5) (6). Este incremento se debe, por una parte, a la existencia de un mayor número de pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores y/o a terapias invasivas y por otra, a la mejora de los métodos diagnósticos, microbiológicos y no microbiológicos (tomografía computarizada de alta resolución, galactomanano,  $\beta$ -glucano, etc.), pero a pesar del diagnóstico más precoz y del uso de los nuevos antifúngicos, las EFI continúan asociándose con una elevada morbimortalidad.

En este sentido, se hace imperativo el uso de criterios clínicos y laboratoriales para una precoz y mejor aproximación diagnóstica, que será esencial para la pronta iniciación de la terapia antifúngica, con el fin de optimizar los resultados clínicos (1). La descripción de los factores de riesgo asociados al desarrollo de EFI, en esta población tan vulnerable es de importancia vital, ya que puede ayudar a plantear esquemas terapéuticos que busquen una disminución de su morbi-mortalidad.

Respecto a las enfermedades fúngicas invasivas que afectan a pacientes inmunodeprimidos, son causadas por diferentes especies distribuidas geográficamente de manera muy variada (7). Hay suficiente evidencia de que la sensibilidad de las diferentes especies ante los antifúngicos no es uniforme, por lo que, antes de instaurar un tratamiento antifúngico empírico, es aconsejable conocer la realidad epidemiológica del entorno comunitario del cual procede el paciente y del centro hospitalario en donde ha sido asistido (8). De aquí, la importancia de la realización de estudios epidemiológicos periódicos que reflejen la realidad aproximada de las micosis invasivas en cada entorno particular.

En los antecedentes para el presente estudio se identificó 17 estudios (9-25). Los primeros informes de EFI en el tratamiento del cáncer fueron observados sólo después de la introducción de la terapia antineoplásica y su presencia fue confirmada en las autopsias de pacientes leucémicos; en esos informes iniciales, leucopenia, lesión de la mucosa y la infección bacteriana concomitante se asociaron con el desarrollo de EFI y se especuló que estos eran factores contribuyentes, tal como lo sostuvieron Craig JM y Farber S en 1953 (9).

Con la expansión del uso de la terapia antineoplásica, las EFI se presentaron con más frecuencia en las terapias de leucemias, en las terapias de linfomas y en tumores sólidos. El uso prolongado de terapias antibióticas para controlar las infecciones bacterianas graves y la administración de corticoides suprarrenales también favorecieron la presencia de las EFI; tal como lo documentan numerosos informes, entre ellos: Bodey G, en 1966 (10), Levine AS y otros en 1974 (11) y Meunier Carpentier F y otros en 1981 (12).

Las investigaciones de Fisher BD y otros, 1981 (13) y de Horn R y otros, 1985 (14) sostenían que los estudios realizados en las décadas de 1960 y 1970 mostraron datos que reflejaban, aunque con imprecisión, el riesgo de desarrollar estas infecciones debido a los regímenes de tratamiento antineoplásicos y otras medidas terapéuticas de apoyo instauradas; aun así, los datos ofrecen una perspectiva sobre los riesgos relativos relacionados a las micosis invasiva en ausencia de medidas para reducirlas, inclusive en la actualidad; por ello, los datos le dan un sentido cualitativo del riesgo para un paciente con una enfermedad determinada o tratamiento y aunque las tasas son frecuentemente precisadas según la

enfermedad, el tratamiento antineoplásico utilizado en una enfermedad determinada, parecía tener un mayor impacto en el riesgo de EFI. El estudio de Fisher BD y otros, 1981 reportó que la mayoría de los pacientes habían tenido neoplasias hematológicas como la enfermedad subyacente, la neutropenia y la terapia antibacteriana precedieron al diagnóstico de la EFI (13).

Mevers JD en 1990 hizo un estudio retrospectivo y sus resultados fueron: 11% de EFI debido a *Candida* y 4.5% debido a moho. La infección por *Aspergillus* ocurrió en 64 casos con una tasa de mortalidad de 75%, la que se incrementaba a 83% si había otra especie micótica presente. La probabilidad de infección por *Aspergillus* estaba relacionada a: edad del paciente, coincidencia de donantes, tipo de régimen de acondicionamiento y aparición de enfermedad aguda de injerto contra huésped; mientras que, la presencia de *Candida* estaba asociada a lo ya mencionado adicionándose, presencia de enfermedad subyacente y régimen de profilaxis de la enfermedad aguda de injerto contra huésped (15)

Beck Sague CM y Jarvis WRL en 1993 (16), Jarvis WRL en 1995 (17), y Fisher Hock SP y Hutwagner L, en 1995 (18) referían que, durante la década de 1980, con la introducción de nuevos regímenes antineoplásicos y muchas de las medidas de atención en uso hoy en día, las tasas de infecciones nosocomiales por hongos siguieron aumentando.

Marr KA, y otros en el 2002 realizaron un estudio para determinar la incidencia de Aspergilosis y los factores asociados, los que fueron analizados en dos grupos: EFI temprana (menor o igual a 40 días) después del trasplante y EFI por aspergilosis tardía (41-180 días) después del injerto. Ser adulto mayor fue un factor de riesgo en ambos grupos. Según tipo de enfermedad hematopoyética, la leucemia mielógena crónica (LMC) se asoció con un bajo riesgo de aspergilosis temprana comparativamente con otras neoplasias hematológicas: anemia aplásica y síndrome mielodisplásico y el mieloma múltiple se asoció con un mayor riesgo posterior al injerto. El uso de células madre de sangre periférica relacionadas con el antígeno leucocitario humano protegía contra la EFI por aspergilosis temprana comparativamente al uso de la médula ósea, pero el uso de sangre del cordón aumentó el riesgo para aspergilosis temprana después del trasplante. Los factores que aumentaron los riesgos para aspergilosis tardía después del injerto incluyeron

la recepción de células madre debilitadas, la terapia con corticosteroides, neutropenia, linfopenia, infecciones agudas y crónicas posterior al injerto, citomegalovirus e infecciones virales respiratorias. La EFI por aspergilosis muy tardía (> 6 meses después del trasplante) se asoció con enfermedad crónica y citomegalovirus (19).

Las enfermedades fúngicas invasivas (EFI) son actualmente una causa importante de morbilidad y la mortalidad tras el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). Después de la introducción de la profilaxis con fluconazol en la década de 1990, la incidencia de candidemia disminuyó, coincidiendo con la aparición de infecciones invasivas por hongos filamentosos, aspergilosis invasiva en particular, sin embargo la epidemiología de las EFI continúa cambiando, con el incremento de otros tipos de hongos como *Zygomycetes*, especies de *Fusarium* y *Scedosporium*, tal como sostiene Nucci M y otros en un estudio realizado en el 2004 (20)

Santolaya ME y otros, realizaron en el 2005 en Chile, una revisión sistemática respecto a las EFI en pacientes con cáncer y factores asociados. Identificaron como factores de riesgo: las terapias prolongadas antimicrobianas de amplio espectro y tratamientos cortico-esteroidal. También la presencia de neutropenia prolongada y profunda (21).

Pasqualotto AC y otros realizaron en el 2006, un estudio de cohorte con el objetivo de relacionar el cáncer con la presencia de candidemia, reportaron que el 39.5% que tenían cáncer incluyendo cáncer sólido y hematológico tuvieron candidemia, en los cuales, el 57.8% de las candidemias fueron producidas por especies diferentes de *Cándida albicans*. Factores como tener neutropenia y recibir tratamiento con corticosteroides fueron más frecuentes en el grupo de cáncer hematológico, a diferencia del grupo de pacientes con tumores sólidos (22).

Post MJ y otros en el 2007 analizaron retrospectivamente la incidencia de EFI en pacientes sometidos a trasplantes, reportaron que la incidencia de candidiasis invasiva y aspergilosis invasiva en receptores de TPH alogénicos fue del 23% (16-32%) y 3% (1-9%), respectivamente. Fueron factores de riesgo para aspergilosis invasiva, la duración y la intensidad de la neutropenia en la terapia de acondicionamiento (23).

Gil L, y otros realizaron un estudio en el 2007 para analizar los factores de riesgo, resultados de las infecciones y sus terapias en pacientes con trasplante hematopoyéticos, reportaron que el 92% las complicaciones se presentaron durante la neutropenia relacionada a terapias antibióticas prolongadas. (24)

Gil L, y otros en el 2007 realizaron un estudio para evaluar la influencia de uso de medicamentos inmunosupresores en la presencia de aspergilosis, administrados después de un trasplante autólogo. Reportaron que el 8% de EFI por aspergilosis fue documentada, su incidencia no estuvo asociada a edad, enfermedad avanzada o régimen de acondicionamiento, pero sí estuvo relacionada significativamente con: tratamiento con inmunosupresores. Concluyen los autores que estos pacientes requieren un cuidadoso monitoreo y profilaxis anti-hongos filamentosos (25).

García Vidal y otros en el 2008 realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles en USA con pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. Reportaron que el 13.1% tuvieron un diagnóstico de EFI probable o probada, los factores de riesgo fueron clasificados en tempranos y tardíos después del TPH. Ser adulto mayor y haber tenido un trasplante tipo (“mismatched” del HLA -antígeno leucocitario humano-) fueron factores de riesgo temprano, y tener enfermedad de injerto contra huésped (EICH) de grado  $\geq 3$  y tener enfermedad por citomegalovirus (CMV) fueron factores tardíos. Los factores de riesgo biológico presentes incluyeron citopenias múltiples (neutropenia, linfopenia, y monocitopenia) y la sobrecarga de hierro (26) .

Rabagliati R, y otros en el 2009 reportaron como resultados de vigilancia de EFI en Chile que el 87.8% afectados de EFI eran pacientes con patología hematooncológica (leucemias, linfomas y mielomas) y 12.2% eran receptores de TPH. La frecuencia de EFI entre pacientes portadores de patología hematooncológica con neutropenia febril fue 26.2% y de 6.4% de EFI en los receptores de TPH. Concluyeron que la aspergilosis invasiva fue la EFI más frecuente, refieren que la no documentación de EFI en pacientes receptores de TPH podría relacionarse al uso de antifúngicos profilácticos en este grupo; reconocen la necesidad de la vigilancia continua para desarrollar guías clínicas pertinentes y estrategias de uso adecuado de fungicidas (27).

Parody R y otros en el 2009 hicieron un estudio retrospectivo para determinar la incidencia y factores de riesgo de las EFI en pacientes con trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH), reportaron que el TPH procedente de cordón umbilical se asoció con un mayor riesgo de aspergilosis invasiva. y en la infección por Cytomegalovirus (CMV) no reportaron diferencias (28).

Lortholary O, y otros realizaron en el 2011 una vigilancia multicéntrica prospectiva en Francia y analizaron 424 casos de aspergilosis independiente de enfermedades subyacentes; reportaron que el 15% fueron EFI comprobada, los factores de riesgo relacionados al paciente fueron: haber recibido trasplante de órganos sólidos, tener tumores sólidos, padecer enfermedades inflamatorias sistémicas y tener enfermedades respiratorias crónicas. Los factores independientes para la mortalidad a las 12 semanas fueron: ser adulto mayor, resultados del cultivo y galactomanano positivos, presencia de daño del sistema nervioso central o afectación pleural, sin embargo, el uso de voriconazol como parte de cualquier estrategia terapéutica fue protectora (29).

Stanzani M y otros en el 2013 analizaron retrospectivamente casos de neoplasias hematológicas, con el objetivo de determinar la asociación entre 17 factores de riesgo epidemiológicos y la presencia de EFI. Sus resultados refieren que, de 17 factores de riesgo identificados, 11 factores se correlacionaron con presencia de EFI y cuatro factores de riesgo tuvieron asociación significativa con presencia de EFI: neutropenia prolongada, linfocitopenia prolongada o disfunción de linfocitos en pacientes con TPH alogénico, estado de malignidad y EFI previa (30).

Puig M, y otros en el 2015 reportaron los resultados de un sistema de vigilancia prospectiva de candidemia en España, con el objetivo de describir la distribución y susceptibilidad de *Cándida* y determinar los factores de riesgo en pacientes con cáncer con tumores sólidos y neoplasias hematológicas, reportaron un 14.8% de candidemia, el 12.2% falleció a los 7 días y el 31.5% a los 30 días similar en ambos grupos, la terapia antimicótica y la extracción del catéter antes o igual a 48 horas se asoció significativamente a menor mortalidad a los siete días y a 30 días (31).

En el Perú, la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos (UTPH) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) realiza trasplantes por más

de 15 años y ha sido uno de los pioneros en el país (32). Durante este tiempo ha realizado más de 330 trasplantes (250 fueron de tipo alogénico). Según el reporte de octubre de 2007 de esta unidad, las tasas de sobrevida alcanzadas actualmente superan el 80% de curación en anemia aplásica severa, en enfermedades como leucemias agudas de alto riesgo y muy alto riesgo (con pobres tasas de sobrevida) se alcanzan tasas superiores al 70% al proceder a los trasplantes alogénicos (33).

Más allá de la experiencia acumulada, el equipo de médicos que labora en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin, específicamente, en la unidad de trasplante de Precusores Hematopoyéticos (UTPH) ha tenido y tiene que abordar en el quehacer diario, el reto diagnóstico y el consiguiente tratamiento de enfermedades fúngicas invasivas (EFI) que frecuentemente afectan a este grupo de pacientes, altamente vulnerables. Existe una gran dificultad en la obtención de un diagnóstico exacto y oportuno de las EFI, lo que genera persistentes retrasos para la pronta iniciación de la terapia antifúngica, lo que conduce a resultados subóptimos en la resolución de la infección, que podría favorecer el alto riesgo morbi-mortalidad.

La experiencia acumulada a lo largo de los años en el mencionado centro hospitalario, respecto al trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) a pacientes con neoplasias hematológicas, requiere ser sistematizada pues no existen datos publicados, particularmente, se requiere determinar los factores de riesgo asociados a las enfermedades fúngicas invasivas que afectan a los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), que por su alto nivel de complejidad, es un establecimiento de referencia nacional.

Cabe mencionar que, lamentablemente en el Perú no se cuenta con estudios realizados en este grupo de pacientes de alto riesgo. Por lo que es una necesidad aprovechar la experiencia y la data acumulada en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) y producir estudios nacionales que, siendo iniciales, puedan ser insumo y servir de base para identificar problemas de investigación para futuras investigaciones mucho más específicas en el HNERM y de esa manera contribuir a mejorar las expectativas de sobrevida en este grupo de pacientes tan



vulnerables, debido a la considerable disminución de sus capacidades autoinmunes.

Por todo lo mencionado, la formulación de la pregunta de investigación fue: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedades fúngicas invasivas en pacientes con neoplasias hematológicas que fueron sometidos a Trasplante de Precursores Hematopoyéticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo enero 2010 a diciembre 2014?

Para esta pregunta se planteó la siguiente hipótesis del estudio: La presencia de Enfermedades Fúngicas Invasivas está asociada al nivel de neutropenia, grado de mucositis y tipo de neoplasia hematológica que afecta a pacientes que han sido sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos.

El objetivo del estudio fue: Determinar los principales factores de riesgo de enfermedades fúngicas invasivas en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## II. METODOLOGÍA

El estudio fue de tipo cuantitativo, observacional, analítico tipo casos y controles, longitudinal y retrospectivo.

Los pacientes incluidos en el presente estudio fueron pacientes con neoplasia hematológica sometidos a trasplante de precursor hematopoyético en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del servicio de Hematología especial del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins atendidos en el periodo de enero 2010 a diciembre 2014.

Los pacientes del grupo de casos fueron los que desarrollaron uno o más episodios de Enfermedad Fúngica Invasiva (EFI), según los criterios de la EORTC/MSG previamente señalados durante los 100 días posteriores al trasplante. Los pacientes incluidos en el grupo de controles fueron el restante de los pacientes con neoplasia hematológica, sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, que no desarrollaron algún episodio de enfermedad fúngica invasiva durante los 100 días posterior al trasplante.

El tamaño de muestra fue calculado en el software estadístico GRANMO (Ver anexo 3), con un nivel de confianza de 95%, una exposición de los casos a los factores de riesgo de 30%, una potencia de 80%, un OR de 4 y con una razón entre controles y casos de 4 (por cada caso 4 controles); se obtuvo como resultado 26 casos y 104 controles, para incrementar la potencia del estudio (ver anexo 4).

La fórmula utilizada en el software para el cálculo del tamaño de muestra en un estudio de Casos y Controles es:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Siendo el OR lo siguiente:

$$\begin{aligned} OR = w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} &\Rightarrow wp_2(1-p_1) = p_1(1-p_2) \Rightarrow p_1(1-p_2 + wp_2) = wp_2 \Rightarrow \\ &\Rightarrow p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2} \end{aligned}$$

Luego de tener el tamaño de la muestra de casos y de controles, se obtuvo el listado del total de historias clínicas de pacientes que habían sido sometidos a trasplante precursor hematopoyético de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del servicio de Hematología especial del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2014 y se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple hasta cumplir con el tamaño de muestra calculado, en el número de casos solo se llegó a 25 de los 26 calculados.

Luego se solicitaron las historias clínicas de todos los que habían salido en el muestreo aleatorio y se revisaron las mismas para garantizar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron: ser mayores de 18 años, tener diagnóstico de neoplasia hematológica realizado en el HNERM, de haber sido realizado el diagnóstico en otra institución, se confirmó en el HNERM, ser paciente trasplantado en el HNERM durante el periodo de estudio. Los criterios de exclusión fueron: tener historias con datos incompletos en lo referente al estudio.

Se realizó la toma de datos directamente de las historias clínicas, se utilizó una ficha de recolección de datos (anexo 1), en la que se incluyó cada una de las variables operacionalizadas previamente. Luego se hizo la codificación de variables y con ella se elaboró la base de datos en Excel (anexo 2).

Las variables del estudio fueron:

Variables independientes:

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos que consiste en la infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor con neoplasia que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto y constituye una terapéutica útil, en ocasiones única, para una gran variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas; siendo autólogo cuando el paciente es su propio donante y alogénico cuando tienen HLA fenotípicamente idéntico y pueden ser relacionados (si son familiares directos) y no relacionados (no emparentados); se clasifica de alto riesgo enfermedad como la Leucemia aguda en primera remisión, Leucemia mieloide crónica en fase crónica, mielodisplasia con anemia refractaria, anemia aplásica y enfermedades hematológicas no

malignas, mientras que enfermedades de bajo riesgo incluyen todos los demás diagnósticos.

- Neutropenia prolongada es el recuento neutrófilos menor de 500 cel/ml mayor de 14 días.
- Mucositis es la alteración que se produce sobre las mucosas corporales (desde el oro labial, hasta el ano genital) como consecuencia del tratamiento quimioterápico o radioterápico.

Variable dependiente del estudio:

- Enfermedad Fúngica invasiva es un grupo de micosis oportunistas y/o endémicas que tienen una afectación sistémica, que afectan a pacientes con algún grado de inmunosupresión, la enfermedad fúngica invasiva tiene 3 categorías: EFI Posible con presencia de factores del hospedero más criterios clínicos sin criterios micológicos, EFI Probable con factores del hospedero más criterios clínicos y criterios micológicos, y EFI Probada con Tinción y/o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentoso en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica.

La base de datos con las variables recogidas se trasladó al programa SPSS para su procesamiento y análisis estadístico respectivo.

Se procesaron los datos dando como resultado la elaboración de frecuencia y tablas de 2x2, se realizó el análisis bivariado de cada una de las variables independientes con la variable dependiente del estudio, en el análisis estadístico se utilizaron el chi-cuadrado para las variables categóricas y el t-student para las numérica; algunas variables se dicotomizaron para el cálculo del grado de asociación a través del Odds Ratio (OR) teniendo como referencia de su validez estadística al intervalo de confianza.

Finalmente, de todos los factores del estudio que tuvieron asociación con significancia estadística, fueron analizados, mediante Regresión Logística, donde se evaluó la probabilidad de participación de cada uno de los factores en la población de estudio.

Cumpliendo con el aspecto ético, se garantizó el principio de confidencialidad, se utilizaron iniciales de nombres y apellidos de los pacientes de estudio y para su identificación se utilizó el número de seguro social. Se tuvo cuidado de tener los datos de la historia clínica sin tener en cuenta que fueran casos o controles para evitar la direccionalidad del dato. Por otro lado, también se solicitó el permiso de las autoridades responsables del hospital para ejecutar el estudio.

### III. RESULTADOS

Con respecto al diagnóstico de EFI en los casos, el 64% fue diagnóstico confirmado o probado, 24% probable y el 12% fue diagnóstico posible (ver figura 1), y la especie de hongo causante de la EFI fue, en la mayoría de los casos, candidiasis seguido de aspergilosis (ver figura 2).

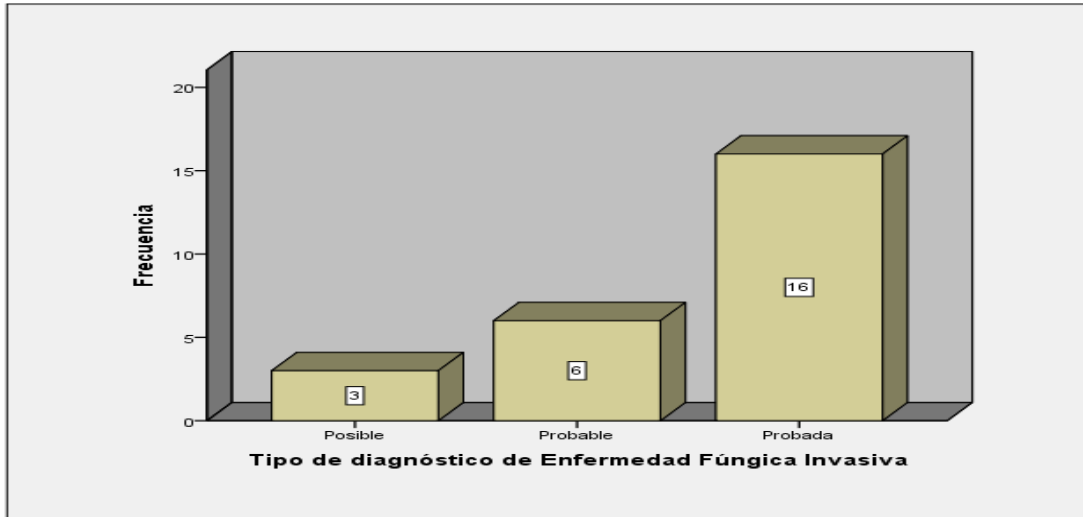


Figura 1. Tipo de diagnóstico de EFI

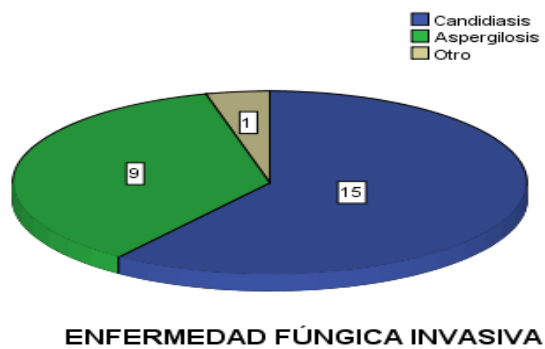


Figura 2. Tipo de hongo en la Enfermedad Fúngica Invasiva

Los factores asociados a enfermedades fúngicas invasivas fueron: media de días de hospitalización (p: 0.001), neoplasia hematológica base de alto riesgo (p: 0.000), antecedente de enfermedad fúngica invasiva (p: 0.033), tipo de trasplante precursor hematopoyético (p: 0.000), mucositis de grado III y IV (p: 0.001) y duración de neutropenia (p: 0.0001) (Tabla 1).

La media de edad en toda la población de estudio fue de 43 años, desde un mínimo de 20 años hasta 68 años, los casos tuvieron una media de 45 años y los controles de 42 años, no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos (tabla 1).

El sexo en la población de estudio tuvo aproximadamente la misma proporción en el total de la población de estudio, tanto en los casos como en los controles, por lo tanto, igual que la edad no fueron variables que pudieran sesgar los resultados (tabla1).

En cuanto a los días de hospitalización se encontró una diferencia significativa entre los casos (que tuvieron diagnóstico de EFI) y los controles (que no lo tuvieron).

Los tres tipos de neoplasias de base que motivó el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), con mayor frecuencia en la población de estudio fueron: mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (tabla 1).

Las neoplasias hematológicas de base (NHB) de alto riesgo son la Leucemia aguda en primera remisión, leucemia mieloide crónica, la mielodisplasia con anemia refractaria y anemia displásica y las otras son de bajo riesgo. Según este criterio de nivel de riesgo alto y bajo riesgo, se comparó el grupo de casos con los controles, observándose que, si existían diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 1).

Se encontró que tener antecedente de EFI fue frecuente en un 45% y tiene un nivel de asociación estadísticamente significativa con la presencia de EFI después del trasplante precursor hematopoyético, o sea, la mayoría de los casos tuvieron antecedente de EFI (tabla 1).

Con respecto al tipo de trasplante precursor hematopoyético (TPH), la mayor parte fue de tipo autólogo (65.9%). Si se establece la asociación estadística entre tipo de

TPH con el diagnóstico de EFI, se encontró asociación significativa cuando el TPH era de tipo alogénico (tabla 1).

La mucositis es otro de los factores asociados para la EFI, el grado de severidad que predominó en el estudio fue el Grado II en un 48%, seguido del Grado III. Al dicotomizar en dos grupos, uno con mucositis grado I y II, y el otro grupo mucositis con III y IV (más severos) y calcular la asociación estadística con la presencia de EFI; se encontró significancia estadística a la asociación EFI con el segundo grupo (mucositis Grado III y IV), tal como lo muestran los resultados de la tabla 1.

Otro de los factores asociados de EFI es la duración de la neutropenia, es de alto riesgo cuando la neutropenia tiene una duración mayor a 14 días. En la población de estudio todos (los casos y los controles) han presentado neutropenia con una media de 13 días, un mínimo de 1 día y un máximo de 21 días. Si se toma en cuenta la duración de la neutropenia, se encontró que la mayor parte estaba entre 7 y 14 días, es decir la neutropenia más frecuente fue de riesgo mediano, le sigue en frecuencia la neutropenia de alto riesgo y un pequeño grupo de neutropenia de bajo riesgo. Al dicotomizar en dos grupos, el primer grupo: neutropenia de alto riesgo y un segundo grupo con la de mediano y bajo riesgo, se encontró que existían diferencias significativas en la asociación neutropenia según nivel de riesgo y presencia de EFI, la asociación neutropenia de alto riesgo con presencia de EFI es bastante alta (Tabla 1).

En la mayoría de la población de estudio no se ha detectado el citomegalovirus y cuando se hizo el análisis entre los casos y los controles se observa que no existe una diferencia significativa de su presencia en los casos vs los controles (tabla 1).



**Tabla 1.** Factores asociados a Enfermedad Fúngica Invasiva en pacientes con Neoplasias Hematológicas sometidos a Trasplante de Precursores Hematopoyéticos atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010 a 2014

	Enfermedad Fúngica Invasiva			p-valor y OR
	Casos	Controles	Total	
<b>Media de edad</b>	45,5	42,6	43,1	0.3*
<b>Sexo</b>	25	104	129	
• Masculino	13 (52%)	57 (55%)	70 (54%)	0.8**
• Femenino	12 (48%)	47 (44%)	59 (46%)	
<b>Media de días de hospitalización</b>	39	28	30	0.000*
Hospitalización mayor de 33 días	21	9	30	OR: 55.4
Hospitalización menor de 33 días	4	95	99	(IC: 15.6-197)
<b>Neoplasia Hematológica base</b>	25	104	129	
• Leucemia mieloide aguda (alto riesgo)	7 (28%)	9 (8.6%)	16	
• Leucemia linfoblástica aguda (bajo riesgo)	5 (20%)	6 (5.7%)	11	
• Leucemia mieloide crónica (alto)	3 (12%)	7 (6.7%)	10	0.000**
• Mielodisplásico (alto)	0	3 (2.8%)	3	
• Anemia Aplásica (alto)	4 (3.8%)	2 (1.9%)	6	
• Linfoma Hodgkin (bajo)	0	28 (27%)	28	
• Linfoma no Hodgkin (bajo)	2 (8%)	20 (19.2%)	22	
• Mieloma múltiple (bajo)	4 (16%)	29 (27.8%)	33	
<b>Neoplasia Hematológica</b>	25	104	129	OR:5 (IC:1.9-12.6)
• Alto riesgo	14 (56%)	21 (20.2%)	35	
• Bajo riesgo	11 (44%)	83 (79.8%)	94	
<b>Antecedente de EFI</b>	25	104	129	OR:2.6 (IC:1.06-6.5)
• Si ha tenido	16 (64%)	42 (40.4%)	58	
• No ha tenido	9 (36%)	62 (59.6%)	71	
<b>Tipo de Trasplante Precursor Hematopoyético</b>	25	104	129	OR:4.824 (IC:1.9-12.1).
• Alogénico	16 (64%)	28(27%)	44	
• Autólogo	9	76 (73%)	85	
<b>Grado de Mucositis</b>	25	104	129	
• Grado I	0 (0%)	6 (5.7%)	6	
• Grado II	5 (20%)	58 (56%)	63	OR:6.4 (IC:2.2-18.4)
• Grado III	15 (60%)	36 (35%)	51	
• Grado IV	5 (20%)	4 (3.8%)	9	
<b>Grado de Mucositis</b>	25	104	129	
• Grado III y VI	20 (80%)	40 (38%)	60	
• Grado I y II	5 (20%)	64 (63%)	69	
<b>Duración de neutropenia</b>	25	104	129	OR:89 (IC:11-500)
• Alto riesgo mayores de 14 días	24 (96%)	22 (21%)	46	
• Mediano riesgo 14	1 (4%)	82 (79%)	83	
<b>Citomegalovirus en la población</b>	25	104	129	
• Si	7 (28%)	14 (13%)	21	**0.07
• No	18 (72%)	90 (87%)	108	

\*p t de student    \*\*p chi cuadrado    OR: Odds ratio bivariado,

Al hacer el análisis de regresión logística bivariado de los posibles factores de riesgo para la presencia o no de la enfermedad fúngica invasiva (EFI), se encontró que tener neutropenia más de 14 días aumenta en 89 veces la probabilidad de presencia de EFI; el trasplante de precursores hematopoyéticos tipo alogénico fue el segundo factor aumenta en 4.8 veces la probabilidad de afectarse de EFI; la malignidad o neoplasia hematológica de base aumenta en 5 veces la probabilidad de afectarse de EFI, la hospitalización mayor de 33 días aumenta en 55 veces, el antecedente de haber tenido EFI en 2.6 veces y la presencia de mucositis severa en 6.4 veces.

Sin embargo, en la regresión logística multivariada ajustada se incluyeron los antecedente de enfermedad fúngica invasiva, trasplante precursor hematopoyético alogénico, grado III y IV de mucositis, duración prolongada de neutropenia, y días de hospitalización mayor de 33 días, y se encontró que sólo la duración prolongada de neutropenia (>14 días) se comportó como factor de riesgo (p: 0.007; ORa: 22.45, IC 95%:2.3-216), mientras que hospitalización mayor de 33 días incrementa el riesgo (p: 0.001; ORa: 1.07, IC 95%: 1.01-1.33). En este análisis no se incluyó al sexo ni a los que tuvieron citomegalovirus por no ser significativos estadísticamente en el análisis bivariado.

**Tabla 2.** Análisis multivariado de pacientes con y sin enfermedad fúngica Invasiva en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2010 a 2014

	OR <sub>a</sub> (IC 95%)
Neoplasia Hematológica de alto riesgo	2.8 (IC:0.4-17.6)
Antecedente de Enfermedad Fúngica Invasiva	1.4 (IC:0.2-6.9)
Trasplante Precursor Hematopoyético Alogénico	2.257 (IC: 0.3-13.7)
Grado III y IV de Mucositis	1.81 (IC:0.3-8.9)
Duración prolongada de Neutropenia (>14 días)	22.45 (IC:2.3-216)
Días de hospitalización mayor que 33 días	1.066 (IC: 1.01-1.33)

OR<sub>a</sub> = Odd ratio del multivariado.

**Tabla 3.** Análisis multivariado de pacientes con y sin enfermedad fúngica Invasiva en pacientes de las variables significativas días de hospitalización y duración prolongada de neutropenia.

Enfermedad Fúngica Invasiva	B	Desv. Error	Wald	gl	Sig.	OR Exp(B)	95% de intervalo de confianza para Exp (B)	
							Límite inferior	Límite superior
Intersección	-4,960	1,072	21,411	1	,000			
Días de hospitalización mayor que 33 días	2,895	,717	16,326	1	,000	18,087	4,441	73,671
Duración prolongada de Neutropenia (>14 días)	3,392	1,102	9,483	1	,002	29,739	3,432	257,674

#### IV. DISCUSIÓN

La aparición de la Enfermedad Fúngica Invasiva (EFI) puede ser vista como una consecuencia del progreso médico, antes de la llegada de la terapia antineoplásica, las EFI rara vez se reconocían en pacientes con enfermedades neoplásicas.

En nuestro estudio, la edad promedio de la población de estudio es de 43 años con un mínimo de 20 y un máximo de 68 años, en proporciones similares de hombres y mujeres. Marr KS y otros (19) reportaron que, ser adulto mayor es un factor de riesgo para EFI por Aspergilosis en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. El factor edad requerirá una mayor indagación como factor asociado a EFI en el Perú, pues en el presente estudio se ha tenido un rango bastante amplio de edades, pero, han sido pocos los participantes mayores de 65 años.

En la población de casos del presente estudio, la Enfermedad Fúngica Invasiva (EFI), tuvo un 64% de diagnóstico confirmado, 24% de diagnóstico probable y 12% de diagnóstico posible. Con respecto al agente etiológico de la EFI, el 60% fue causada por la especie *Cándida*, seguida por un 36% por *Aspergillus* y solo un 1% debida a otras especies micóticas como *Fusarium*. Las Neoplasias Hematológica de base que motivaron el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) en la población de estudio fueron: 25.6% el Mieloma múltiple, 21.7% LH Linfoma Hodgkin, 17.1% LNH Linfoma no Hodgkin, 12.4% Leucemia mieloide aguda, 8.5% LLA Leucemia linfoblástica aguda, 7.8% LMC Leucemia mieloide crónica, y otras neoplasias hematológicas de base con menores porcentajes. En este estudio no hay evidencias para afirmar que las neoplasias de alto riesgo son factor de riesgo para EFI, aun cuando están en mayor proporción en casos que en el grupo de controles. El estudio de Marr KA, y otros (19) reportaron que la leucemia mielógena crónica (LMC) estaba asociada a un bajo riesgo de EFI por aspergilosis en comparación con otras neoplasias hematológicas: anemia aplásica y síndrome mielodisplásico y el mieloma múltiple si se asociaron con un mayor riesgo para EFI posterior al injerto. Pasqualotto AC y otros (22) reportaron que los principales diagnósticos de las neoplasias hematológicas fueron leucemia aguda, linfoma no Hodgkin de alto grado y enfermedad de Hodgkin en pacientes que habían presentado candidemia. Rabagliati R, y otros (27) reportaron que los episodios de

EFI ocurrieron en pacientes con patología hematooloncológica (leucemias, linfomas y mielomas). El estudio de Lortholary O, y otros (29) analizaron 424 casos de EFI y reportaron que el 78% eran patologías hematológicas y más del 69% dieron positivo a las pruebas de galactomanano en suero para leucemia aguda.

Con respecto al número de días de hospitalización en el presente estudio, los casos tuvieron una media mayor de días de hospitalización que los controles, 39.3 días vs 28.2 días respectivamente existiendo una diferencia estadísticamente significativa (p-valor: 0.000), y una asociación mayor entre EFI y el tiempo prolongado de hospitalización. Se encontró que la hospitalización mayor de 33 días aumenta el riesgo de EFI en 1.066 veces.

Así mismo, el antecedente de EFI, estuvo en el 45% de la población total (16 de los 25 casos y 42 de 104 controles) y este factor tuvo una asociación significativa con la presencia de EFI posterior al trasplante (p-valor 0.033), sin embargo, no alcanzó diferencia estadística en el análisis multivariado. Los diferentes estudios revisados no reportan el análisis de estos factores, haber encontrado asociación significativa de esos dos factores con EFI, demanda de una mayor indagación y valoración de la fuerza de asociación de estos factores.

Los resultados relacionados al factor tipo de trasplante hematopoyético (TPH) en el presente estudio fueron: 65.9% fueron de tipo autólogo, y al relacionar este factor, con presencia de EFI se encontró asociación significativa con el TPH de tipo alogénico. Sin embargo, no hubo evidencias para afirmar que es un factor de riesgo de EFI. Marr KA y otros (19) refirieron que el uso de células madre de sangre periférica relacionadas con el antígeno leucocitario humano, protegía contra la EFI por aspergilosis en forma temprana (dentro de los primeros 40 días), en comparación al uso de la médula ósea, pero, cuando se usaba sangre del cordón aumentaba el riesgo de EFI por aspergilosis temprana, después del trasplante.

El trasplante precursor hematopoyético de tipo autólogo podría ser un factor asociado para EFI, pero no solo basta analizar el tipo de trasplante hematopoyético sino la fuente o procedencia del material precursor hematopoyético, sea cordón umbilical, médula u otro material precursor asociándolo a la presencia o no de EFI

La mucositis estuvo presente en la población de estudio, el 48.8% con mucositis grado II, seguida de un 39.5% de mucositis grado III y en porcentajes mucho menores la mucositis grado I y grado IV. La dicotomización de la mucositis en la población de estudio en dos grupos: el primer grupo el más severo (III y IV) y el menos severo (I y II) mostró la asociación significativa entre padecer mucositis severa y la presencia de EFI (p valor <0.05). Pero, no hay evidencias para afirmar que en esta población se trató de un factor de riesgo. En el estudio de Marr KA y otros (19) mencionan que un factor que favorecía la EFI por aspergilosis tardía son las infecciones e inflamaciones agudas y crónicas y la aspergilosis muy tardía se asoció a enfermedad crónica. En el estudio de Gil L y otros (25) se analizaron las complicaciones en 314 pacientes sometidos a TPH y reportaron que el 51.7% había presencia de fiebre de origen desconocido. Lortholary O, y otros (29) analizaron 424 casos de EFI en Francia y reportaron que el 4.6% padecían enfermedades inflamatorias sistémicas.

Como se podrá observar los diferentes estudios coinciden en los procesos inflamatorios e infecciosos agudos y crónicos que afectan a un paciente con neoplasia hematológica sometido a TPH generan condiciones que podrían favorecer las EFI.

Se encontró que existe asociación significativa entre neutropenia de alto riesgo y presencia de EFI. Es muy alta, 22 veces más la probabilidad de que ocurra una EFI cuando la neutropenia dura igual o más de 14 días (p-valor: <0.005, OR: 89, IC: 11-500). Marr KA y otros (19) refirieron que un factor de riesgo para EFI por aspergilosis tardía (después de 40 días) posterior a injerto era la neutropenia y linfopenia. Santolaya ME y otros (21) también afirman que las EFI son secundarias a otras infecciones en pacientes con neutropenia prolongada y profunda. En el mismo sentido, Paqualotto AC y otros (22) sostenían que la presencia de neutropenia y de tratamiento con corticosteroides fue más frecuentes en el grupo de cáncer hematológico que desarrollaron candidemia, a diferencia del grupo de pacientes con tumores sólidos. Post MJ y otros (23) sostenían que la duración e intensidad de la neutropenia fueron los únicos factores de riesgo identificados para el desarrollo de aspergilosis invasiva.

Gil L y otros (24) refirieron que en el 92% de complicaciones se presentaron durante la neutropenia la cual estaba asociada a terapias antibióticas prolongadas y en 51.7% había fiebre de origen desconocido; agregaron que había asociación significativa entre duración de la neutropenia y duración de la infección (p valor<0.001). García Vidal y otros (26) reportaron que un factor de riesgo presente durante todos los períodos fueron citopenias múltiples (neutropenia, linfopenia, y monocitopenia) y la sobrecarga de hierro. El estudio de Rabagliati R, y otros (27) reportó que la frecuencia de EFI entre pacientes portadores de patología hematooncológica con neutropenia febril fue 26.2%. Lortholary O, y otros (29) analizaron 424 casos de EFI y reportaron que el 21.6% tuvieron trastornos linfoproliferativos crónicos, los autores agregan que el 92% las complicaciones se presentaron durante la neutropenia relacionada a terapias antibióticas prolongadas: en el 51.7% había presencia de fiebre de origen desconocido. La duración de la infección se correlacionó con la duración de la neutropenia muy grave (p <0,001).

Como se puede observar, el factor de neutropenia es un factor de riesgo referido por la mayoría de los estudios y con una duración de muchos días constituye una condición potente para la presencia de EFI.

La asociación citomegalovirus no fue significativa para EFI en el presente estudio, podría ser por la poca cantidad de pacientes con este diagnóstico. Por el contrario, Marr KA y otros (19) reportaron que la EFI por aspergilosis muy tardía (> 6 meses después del trasplante) estaba asociada a citomegalovirus, ello podrá tener relación con el tamaño considerable de su muestra (1682 pacientes). El estudio de García Vidal y otros (26) refirieron que la presencia de enfermedad por citomegalovirus (CMV) era un factor de riesgo temprano para EFI producida mayoritariamente por *Aspergillus* en una población de 1248 pacientes sometidos a TPH. Parody y otros (28) no encontraron esa asociación, la infección por citomegalovirus (CMV) no hubo diferencias para EFI por aspergilosis.

Como se podrá apreciar, la presencia de citomegalovirus y su relación con EFI requiere ser más estudiada, ello permitirá un mejor manejo de los pacientes.

La principal fortaleza es que se encontró factores asociados a EFI en una población no antes estudiada. Se llegó a corroborar que neutropenia es el principal factor de

riesgo de EFI y así como que hospitalización mayor de 33 días. Este último es un factor no investigado en otros estudios. La debilidad más saltante es que la muestra solo permitía identificar los principales factores que incrementan el riesgo de EFI 4 veces más. Esta limitación se trató de compensar al tener 4 controles por cada caso y se llegó a mejorar la potencia. (ver anexo 3)



## CONCLUSIONES

Se encontró que el principal factor riesgo de enfermedad fúngica invasiva al igual que en otros estudios es la neutropenia mayor de 14 días en la población estudiada, este riesgo fue 22 veces más.

La hospitalización mayor de 33 días es otro principal factor de riesgo que aumenta esta patología en 7%, mientras que los diferentes estudios revisados no reportan el análisis de este factor, haber encontrado asociación significativa, demanda de una mayor indagación y valoración de la fuerza de asociación en otras poblaciones.

Los factores asociados a enfermedades fúngicas invasivas fueron la media de días de hospitalización, neoplasia hematológica base de alto riesgo, antecedente de enfermedad fúngica invasiva, tipo de trasplante precursor hematopoyético, mucositis de grado III y IV, y duración de neutropenia.

## **RECOMENDACIONES**

Se sugiere realizar estudios de mayor potencia dado los amplios intervalos de confianza y la cantidad de factores asociados que pierden significancia en el análisis multivariado.

Se recomienda estudios periódicos que permitan monitorear los principales factores de riesgo y replantear los días de hospitalización en base a evidencias.

Se recomienda incrementar los estudios de otros posibles factores de riesgo para EFI, tales como: el ser adulto mayor, presencia de citomegalovirus (CMV), entre otros factores de los cuales se sospechen relación con EFI en el contexto de la realidad peruana.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Jaime J, Dorticós E, Pavón V, Cortina L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2004 mayo-ag; 20(2).
2. Prentice H, Kibbler C, Prentice A. 1. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted risk-based anti-fungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 2000;110:273–84. *Br J Haematol.* 2000 Aug; 110(2: 273-84).
3. Wingard J, Leather H. A New Era of Antifungal Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2004 March; 10(2: 73-90).
4. Marr K, Carter R, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002 Dec 15;100(13):4358-66. 2002 Dec; 100(13: 4358-66).
5. Lortholary O, Gangneux J, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect.* 2011 Dec;17(12):1882-9. 2011 Dec; 17(12: 1882-9).
6. Kontoyiannis D, Marr K, Park B, Alexander B, Anaissie E, Walsh T, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010 Apr; 50(8).
7. Fernández M, Cottane M, Rojas F, Sosa M, Aguirre C, Vergara M, et al. Especies de *Aspergillus* en ambientes hospitalarios con pacientes pediátricos en estado crítico. *Rev Iberoamericana de Micología.* 2014 jul-sept; 31(3: 176-181).
8. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. *Infeccion fúngica invasiva por Candida spp. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2003; 21(9: 498-508).
9. Craig J, Farber S. 7. Craig JM, Farber S: Development of disseminated visceral mycosis during therapy for acute leukemia. *Am J Pathol.* 1953; 29(601).

10. Bodey G. Fungal infections complicating acute leukemia. *Journal of Chronic Diseases*. 1996 jun; 19(6: 667-687).
11. Levine A, Schimpff S, Graw R. Hematologic malignancies and other marrow failure states: Progress in the management of complicating infections.. *Semin Hematol*. 1974; 11(141-202).
12. Meunier Carpentier F, Kiehn T, Armstrong D. Fungemia in the immunocompromised host. Changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J Med*. 1981 sep; 71(3: 363-70).
13. Fisher B, Armstrong D, Yu B, Gold J. Invasive aspergillosis. Progress in early diagnosis and treatment. *Am J Med*. 1981 oct; 71(4: 571-7).
14. Horn R, Wong B, Kiehn T, Armstrong D. Fungemia in cancer in hospital changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Reviews of Infectious Diseases*. 1985; 7(646-655).
15. Meyers J. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Semin Oncol*. 1990 jun; 17(3: 10-3).
16. Beck-Sague C, Jarvis W. National Nosocomial Infections Surveillance System: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States.1980-1990. *J Infect Dis*. 1993; 167(1247-1251).
17. Jarvis W. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*. 1995; 20(1526-1530).
18. Fisher Hock S, Hutwagner L. Opportunistic candidiasis: An epidemic of the 1980s. *Clin Infect Dis*. 1995; 21(897-904).
19. Marr K, Carter R, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002 Dec; 100(3).
20. Nucci M, Marr K, Queiroz Telles F, Martins C, Trabasso P, Costa S, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004 may; 1(38: 1237-42).

21. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzman M, Morales R, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S79-S113. 2005; 22(Supl 2: S79-S113).
22. Pasqualotto A, Rosa D, Medeiros L, Severo L. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. *BMC Infect Dis*. 2006 Mar; 6(50).
23. Post M, Lass-Floerl C, Gasti G, Nachbaur D. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stemcell transplant recipients: a single center study of 166 trasplanted patients. *Transpl Infect Dis*. 20017; 9(189-195).
24. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection*. 2007 dec; 35(6:421-7).
25. Gil L, Kozłowska M, Mol A, Poplawski D, Styczynski J, Komarnicki M. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009 jan; 43(2: 121-6).
26. Garcia Vidal C, Upton A, Kirby K, Marr KA. K. Epidemiology of Invasive Mold Infections in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Biological Risk Factors for Infection According to Time after Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47(104).
27. Rabagliati R, Fuentes G, Guzman A, Orellana E, Oporto J, Aedo I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev Chil Infect*. 2009; 26(3: 212-219).
28. Parody R, Martino R, De la Cámara R, García A, Esquirol A, García I, et al. Fungal and viral infections after allogeneic hematopoietic transplantation from unrelated donors in adults: improving outcomes over time. *Bone Marrow Transplantation*. 2015; 50(274-281).
29. Lortholary O, Gangneux J, Sitbon K, Lebeau B, De Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect*. 2011 Dec;17(12):1882-9. 2011 Dec; 17(12: 1882-9).

30. Stanzani M, Lewis R, Fiacchini M, Ricci P, Tumietto F, Viale P, et al. A risk prediction score for invasive mold disease in patients with hematological malignancies. PLoS One. 2013 sep; 8(9).
31. Puig M, Ruiz I, Fernández M, Angulo J, Muñoz P, Valerio M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. Clin Microbiol Infect. 2015 May; 21(5:491).
32. Portal de transparencia ESSALUD. EEUU califica a Hospital Rebagliati de EsSalud como Primer Centro Trasplantador de alcance mundial. [Online]. Lima; 2016 [cited 2017 set 4. Available from: <http://www.essalud.gob.pe/eeuu-califica-a-hospital-rebagliati-de-essalud-como-primer-centro-trasplantador-de-alcance-mundial/>].
33. [DePeru.com].; 2007 [cited 2014 set 4. Available from: <https://www.deperu.com/notasdeprensa/700/essalud-realiza-trasplantes-de-medula-osea-desde-hace-13-anos>].

## ANEXOS

### 1. Ficha de recolección de datos

**FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDADES FÚNGICAS INVASIVAS EN  
TRASPLANTADOS HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – 2010 A 2014**

**Datos generales**

1. Apellidos y nombres (iniciales): ..... 2. Número de seguro: .....
3. Sexo: 1. (M) 2. (F) 4. Edad: ..... años
5. Fecha de ingreso a hospitalización: ...../...../.....
6. Fecha de alta hospitalaria: ...../...../.....
7. Duración de hospitalización: ..... días

**Antecedentes de importancia**

8. Neoplasia hematológica de base:
- (1). Leucemia mieloide aguda
  - (2). Leucemia linfoblástica aguda
  - (3). Leucemia mieloide crónica
  - (4). Síndrome de mielodisplasia
  - (5). Anemia aplásica
  - (6). Linfoma Hodgkin
  - (7) Linfoma no Hodgkin
  - (8) Mieloma Múltiple
9. **Antecedente de EFI (previa a Trasplante)** 1. (Si) 2. (No)
3. Antifúngico recibido:.....
4. Duración: ..... días
5. Evolución: 1. Favorable 2. Estacionaria 3. Desfavorable

**Trasplante de PH**

10. Fecha de TPH: ...../...../.....
11. Tipo de Trasplante: 1. Autólogo 2. Alogénico
12. Fuente células madre: 1. Médula ósea 2. Sangre periférica 3. Cordón umbilical
13. Grado de mucositis: 1. I 2. II 3. III 4. IV
14. Fecha de prendimiento: ...../...../.....

**15. Neutropenia**

- 1. Fecha inicio: ...../...../.....
- 2. Fecha de término: ...../...../.....
- 3. Duración total: ..... días
- 4. Según grados:
  - Alto riesgo mayor de 14 días\_\_
  - Mediano riesgo entre 7 y 14 días \_\_\_\_
  - Bajo riesgo menor de 7 días\_\_

**16. Uso de profilaxis antifúngica**

- 1. Si
- 2. No

- 3. Tipo de antifúngico empleado: .....
- 4. Fecha de inicio de profilaxis: ...../...../.....
- 5. Fecha de término de profilaxis: ...../...../.....

**17. Diagnóstico de EFI**

- 1. Posible
- 2. Probable
- 3. Probada
- 4. Criterios empleados para el diagnóstico de EFI:
  - 1. Criterio clínico: .....
  - 2. Criterio micológico:.....
  - 3. Criterio patológico: .....

**18. Tipo de EFI**

- 1. Candidiasis
- 2. Aspergilosis
- 3. Otro: .....

**19. Fecha del diagnóstico de EFI: ...../...../.....**

**20. Enfermedad de por CMV:**

- 1. Si
- 2. No

- 3. Tipo de diagnóstico: 1. Carga viral 2. Sospecha
- 4. Tratamiento recibido: .....
- 5. Duración: ..... días

**21. Evolución clínica:**

- 1. Favorable
- 2. Estacionaria
- 3. Desfavorable



## 2. Matriz de Codificación de variables

VARIABLE	CODIFICACIÓN DEL INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES	CODIFICACIÓN
Neutropenia prolongada	Neu	Nominal	Si	1
			No	2
Mucositis	Muco	Ordinal	Grado I	1
			Grado II	2
			Grado III	3
			Grado IV	4
Neoplasia hematológica	NM	Nominal	Leucemia mieloide aguda	1
			Leucemia linfoblástica aguda	2
			Leucemia mieloide aguda	3
			Síndrome mielodisplásico	4
			Anemia aplásica	5
			Linfoma Hodgkin	6
			Linfoma no Hodgkin	7
			Mieloma Múltiple	8
Enfermedad fúngica invasiva	EFI	Nominal	Posible	1
			Probable	2
			Probada	3
Edad	E	Razón	Número de años (0-100)	0-100
Sexo	S	Nominal	Masculino	1
			Femenino	2
Tipo de trasplante de precursores hematopoyéticos	TPH	Nominal	Autólogo	1
			Alogénico	2
Fuente de células madre transfundidas	PH	Nominal	Médula ósea	1
			Sangre periférica	2
			Cordón umbilical	3

### 3. Cálculo de tamaño de muestra:

**Calculadora de Tamaño muestral GRANMO**  
Versión 7.12 Abril 2012

Català Castellano English

**Proporciones : Odds ratio (Estudios de Casos-Controles)**

Riesgo Alfa:  0.05  0.10  Otro

Tipo de contraste:  unilateral  bilateral

Riesgo Beta:  0.20  0.10  0.05  0.15  Otro

Proporción de controles expuestos al factor:

Odds Ratio mínima a detectar:

Razón entre el número de controles y de casos:

Proporción prevista de pérdidas de seguimiento:

**calcula** Limpia resultados Limpia todo Selecciona todo Imprimir

28/09/2020 21:45:58 Odds ratio (Estudios de Casos-Controles) (Proporciones)  
Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 26 casos y 104 controles para detectar una odds ratio mínima de 4. Se asume que la tasa de expuestos en el grupo control será del 0.3. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. Se ha utilizado la aproximación de POISSON.

**Proporciones**

- Dos proporciones independientes
- Observada respecto a una de referencia
- Medidas apareadas (repetidas en un grupo)
- Bioequivalencia
- Estimación poblacional
- Odds ratio (Estudios de Casos-Controles)**
- Riesgo relativo (Estudios de Cohorte)
- Potencia de un contraste

**Medias**

**Otras**

### 4. Verificación de aumento de potencia cuando se incrementa controles

**Calculadora de Tamaño muestral GRANMO**  
Versión 7.12 Abril 2012

Català Castellano English

**Proporciones : Potencia de un contraste**

Riesgo Alfa:  0.05  0.10  Otro

Tipo de contraste:  unilateral  bilateral

Proporción del primer grupo:

Proporción del segundo grupo:

Tamaño de muestra del primer grupo:

Tamaño de muestra del segundo grupo:

**calcula** Limpia resultados Limpia todo Selecciona todo Imprimir

18/10/2019 10:22:36 Potencia de un contraste (Proporciones)  
Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste bilateral con 25 sujetos en el primer grupo y 104 en el segundo, la potencia del contraste de hipótesis es de 32% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia que existe entre el 0.13 del primer grupo y el 0.28 del segundo.

18/10/2019 10:22:02 Potencia de un contraste (Proporciones)  
Aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste bilateral con 25 sujetos en el primer grupo y 25 en el segundo, la potencia del contraste de hipótesis es de 26% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia que existe entre el 0.13 del primer grupo y el 0.28 del segundo.

**Proporciones**

- Dos proporciones independientes
- Observada respecto a una de referencia
- Medidas apareadas (repetidas en un grupo)
- Bioequivalencia
- Estimación poblacional
- Odds ratio (Estudios de Casos-Controles)
- Riesgo relativo (Estudios de Cohorte)
- Potencia de un contraste**

**Medias**

**Otras**

Desarrollado por: Jaume Marrugat  
Mantenido por: Joan Vila  
Adaptación web: Antaviana

Los autores no se hacen responsables de las consecuencias de su uso.

Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders  
Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain

IMIM Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

INSTITUT DE CIÈNCIES MÈDIQUES DE BARCELONA "Joaquim Sureda"

Red HERACLES

ciberccv Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares