



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Reducción de la mortalidad infecciosa en una unidad de
hematología mediante la aplicación de una estrategia global**

TESIS DOCTORAL

**Christelle Castañón Fernández
Oviedo, 2022**



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Reducción de la mortalidad infecciosa en una unidad de
hematología mediante la aplicación de una estrategia global**

TESIS DOCTORAL

**Christelle Castañón Fernández
Oviedo, 2022**

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Reducción de la mortalidad infecciosa en una unidad de hematología mediante la aplicación de una estrategia global	Inglés: Reduction of infectious mortality in a hematology unit through the application of a global strategy

2.- Autor	
Nombre: Christelle Castañón Fernández	DNI
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de posgrado	

RESUMEN (en español)

La presente tesis se centra en el impacto de las complicaciones infecciosas secundarias al tratamiento antineoplásico de pacientes con leucemias agudas (LA) o síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo. Está organizada en 2 sub-estudios, de acuerdo con los mecanismos de acción y la intensidad de la quimioterapia. Por otro lado, el sub-estudio de pacientes tratados con quimioterapia intensiva (QI) se centra en el impacto de las infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes (BGNMR).

A) Bacterias Gram negativas multirresistentes en pacientes tratados con quimioterapia intensiva.

Antecedentes: las BGNMR constituyen una causa creciente de mortalidad en pacientes con LA y SMD y comprometen la eficacia del tratamiento antineoplásico.

Objetivos: evaluar la mortalidad secundaria a las infecciones por BGNMR y el mecanismo de acción mediante el cual se adquieren; diseñar y evaluar la eficacia de

una estrategia de control de la infección basado en un paquete de medidas que incluye: vigilancia de colonización, precauciones de contacto, profilaxis con fluoroquinolonas (FQ) y tratamiento antibiótico dirigido de acuerdo con los cultivos de vigilancia.

Métodos: el estudio se llevó a cabo en la Unidad de Leucemias Agudas del Hospital Universitario Central de Asturias. La población del estudio estuvo constituida por 2 cohortes: En la cohorte 1 se incluyeron 37 pacientes en quienes se evaluó la tasa de muerte infecciosa. La cohorte 2 estuvo constituida por pacientes sobre los que se implementó la estrategia de control El beneficio a largo plazo de esta estrategia fue evaluado en 185 pacientes.

Resultados: la infección fue la causa de muerte en 27% de los pacientes de la cohorte 1. Cincuenta por ciento de los pacientes de la cohorte 2 experimentaron colonización del tracto digestivo por BGNMR. La colonización se asoció significativamente con el desarrollo de infección durante la neutropenia, $P < 0.0001$. Tras la implementación de la estrategia de control, se observó una reducción en la incidencia de bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasa (88% vs 33%, $P = 0.06$) y en la mortalidad infecciosa, $OR = 0.34$ (IC 95% 0.12-0.96), $P = 0.03$. La profilaxis con FQ se asoció a mejor supervivencia cuando fue aplicada en el contexto de la estrategia de control ($OR = 0.55$, 95% CI 0.38-0.79), $P = 0.001$). A largo plazo, la colonización por BGNMR no se asoció a mortalidad: $HR = 1.79$ (95% CI 0.75-4.2), $P = 0.2$.

Conclusiones: la colonización es un fenómeno frecuente en pacientes con LA y SMD. La estrategia de control de infección aplicada redujo la mortalidad infecciosa.

B) Estudio de los eventos infecciosos (EIs) secundarios a agentes hipometilantes

(AHM)

Antecedentes: las consecuencias de la toxicidad infecciosa de los AHM sobre la supervivencia global (SG) de los pacientes diagnosticados de La y SMD no se ha investigado en profundidad.

Objetivos: evaluar si los EIs influyen negativamente en los resultados del tratamiento con AHM.

Métodos: se obtuvieron datos de 412 pacientes no seleccionados y consecutivos procedentes de 23 hospitales españoles, que habían sido diagnosticados de SMD de alto riesgo o LA y tratados con AHM. Los objetivos fueron SG, adherencia al esquema de tratamiento antineoplásico, incidencia y características de los EIs, hospitalizaciones, transfusiones de concentrados de hematíes (CH) y factores asociados al desarrollo de infección. Se documentaron todos los EIs.

Resultados: la tasa de infección fue 1.2 por pacientes/año (mayor que la reportada en los ensayos clínicos). Los retrasos en la administración del siguiente ciclo ($P=0.001$) y las hospitalizaciones ($p=0.001$) estuvieron asociados de forma significativa a los EIs. Los requerimientos trasfusionales en cada ciclo fueron significativamente mayores en los ciclos con infección en comparación con los ciclos sin infección (coeficiente 1.55, 95% CI 1.26-1.84, $P<0.001$). La mediana de ciclos administrados fue inferior en pacientes que experimentaron alguna infección en los 4 primeros ciclos (5 [3-8] vs. 8 [5-16], $P<0.001$).

En el análisis multivariante, los factores asociados a SG fueron: haber padecido alguna infección durante los 4 primeros ciclos (HR=1.43 [1.09-1.88], $P=0.01$), blastos en

médula ósea $\geq 30\%$ (HR=2.13 [1.14-3.96], P=0.01), citogenética adversa (HR=1.70 [1.30-2.24], P<0.001) y recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ (HR= 1.69 [1.3-2.2], P<0.001).

Conclusiones: la toxicidad infecciosa de los AHM tiene un impacto negativo en SG, dificulta la adherencia al tratamiento antineoplásico y resulta en morbilidad significativa. Es preciso desarrollar estrategias preventivas en los pacientes más vulnerables a la infección.

RESUMEN (en Inglés)

Summary

The present thesis is focused on the impact of infectious complications secondary to antineoplastic therapy in patients diagnosed with acute leukemia (AL) and high-risk myelodysplastic syndromes (MDS). It is organized in 2 sub-studies according to the intensity of the chemotherapy administered. Additionally, the study on patients receiving intensive chemotherapy is focused on the impact of multiresistant Gram negative bacteria (MR-GNB).

A) MR-GNB in patients diagnosed with AL and MDS who received intensive chemotherapy (IC).

Background

MR-GNBI are an increasing cause of mortality in AL and MDS, compromising the success of antineoplastic therapy.

Objectives: the aims of the study were: to evaluate the mortality secondary to MR-GNB infections and the mechanisms of action by which MR-GNB are acquired; to design and evaluate the efficacy of an infection control strategy based on a bundle of measures including systematic surveillance of MR-GNB colonization, contact precautions, fluoroquinolone prophylaxis (FQ) and targeted therapy according to the surveillance culture results.

Methods: this study has been carried out in the Hospital Universitario Central de Asturias's Acute Leukemia Unit. The study population was constituted by 37 patients in whom infectious mortality was assessed (cohort 1). Cohort 2 was constituted by 65 patients in whom the infection control strategy was implemented. The long-term benefit of the infection control strategy was evaluated in 185 patients.

Results: infection was the cause of death in 27% patients in cohort 1. Fifty percent of the patients in cohort 2 experienced MR-GNB gut colonization. Gut colonization was significantly associated with the development of systemic infections during neutropenia, $P < 0.0001$. After the implementation of the infection control strategy, a reduction in the incidence of carbapenemase Gram negative bacteria (88% vs 33%, $P = 0.06$) and a significant reduction in infectious mortality $OR = 0.34$ (IC 95% 0.12-0.96), $P = 0.03$. FQ was associated with better survival when it was used in the context of the infection control strategy ($OR 0.55$, 95% CI 0.38-0.79), $P = 0.001$). In the long term, colonization by a MR-GNB did not result in increased mortality: $HR 1.79$ (95% CI 0.75-4.2), $P = 0.2$.

Conclusion: colonization is a common phenomenon in AL patients. An infection control strategy reduces infectious mortality.

B) Infectious events (IEs) secondary to hypomethylating agents (HMA).

Background: the consequences of infectious toxicity of hypomethylating agents (HMA) on overall survival (OS) of patients diagnosed with AL and high-risk MDS have not been thoroughly investigated. We aimed to evaluate whether infectious events (IEs) negatively influenced the results of HMA treatment.

Methods: we obtained data from 412 non-selected consecutive patients from 23 Spanish hospitals who were diagnosed with high-risk MDS, chronic myelomonocytic leukemia, or AL and treated with HMA. Outcomes included OS, modifications to the pre-planned treatment, incidence and characteristics of IEs, hospitalizations, red blood cell transfusions and factors associated with infection. All IEs were recorded.

Results: the rate of infection was 1.2 per patient/year, higher than what was reported in early clinical trials. Next-cycle delay ($P=0.001$) and hospitalizations ($p=0.001$) were significantly influenced by IEs. Transfusion requirements during each cycle were significantly higher after infection compared to cycles without infection (coefficient 1.55, 95% CI 1.26-1.84, $P<0.001$). The median number of cycles was lower in patients experiencing any infection during the first four cycles (5 [3-8] vs. 8 [5-16], $P<0.001$). In the multivariate analysis, factors associated with lower OS were: having any infection during the first 4 cycles (HR=1.43 [1.09-1.88], $P=0.01$), bone marrow blasts $\geq 30\%$, (HR=2.13 [1.14-3.96], $P=0.01$), adverse cytogenetics (HR=1.70 [1.30-2.24], $P<0.001$) and platelet count $<50 \times 10^9/L$ (HR= 1.69 [1.3-2.], $P<0.001$).

In a multivariable analysis, BM blasts >20% (HR 1.57 [95% CI=1.19-2.01], P<0.001) and unfavorable cytogenetics (HR 1.7 [95% CI=1.35-2.14], P<0.001) were associated with infection, whereas hemoglobin >9 g/dl (HR 0.65 [95% CI=0.51-0.82], P<0.001) and higher platelet count (HR 0.997 [95% CI=0.996-0.998], P=0.016) protected from it.

Conclusions: HMA infectious toxicity worsens overall survival, hinders the adherence to antineoplastic treatment and results in significant morbidity. Preventive strategies are essential in vulnerable patients.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Índice

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL.....	iii
Índice	x
Abreviaturas	xii
1. ANTECEDENTES	1
1.1. Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo: concepto, diagnóstico y tratamiento.	2
1.2. Incidencia de las infecciones en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda o síndromes mielodisplásico.	4
1.3. Epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos.	6
1.4. Manejo de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia.	6
1.5. Bacterias multirresistentes.....	8
2. HIPÓTESIS	13
3. OBJETIVOS	15
4. MÉTODOS.....	19
4.1. Estudio de infecciones por Bacterias Gram negativas multirresistentes en pacientes con leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos sometidos a quimioterapia intensiva (Objetivos 1, 2 y 3) 20	
4.2. Relevancia de las infecciones que ocurren en pacientes con leucemia aguda mieloides o síndromes mielodisplásicos que son tratados con agentes hipometilantes (Objetivo 4)	25
4.3. Métodos estadísticos.....	28
5. RESULTADOS.....	31
5.1. Impacto de las infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes sobre la supervivencia de los pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos que son tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA.....	32
5.1.1. Pacientes y causas de muerte.....	32
5.1.2. Incidencia de colonización por bacterias Gram negativas multirresistentes en los pacientes con LA y SMD que reciben quimioterapia intensiva en el HUCA.....	33
5.1.3. Factores asociados a la colonización.....	34
5.1.4. Consecuencias de la colonización por BGNMR en términos de infección y muerte infecciosa	35
5.1.5. Eficacia de un paquete de medidas como estrategia para el control de la infección por BGNMR pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos que son tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA.....	36
5.1.6. Incidencia anual de colonización y los microorganismos causales en los años siguientes a la implantación de la estrategia de control	46
5.2. Relevancia de las infecciones que ocurren en pacientes con leucemias agudas mieloides o síndromes mielodisplásicos que son tratados con agentes hipometilantes	49
5.2.1. Pacientes y tratamiento	49
5.2.2. Incidencia de eventos infecciosos.....	52
5.2.3. Bacterias Gram negativas multirresistentes	55
5.2.4. Impacto de las infecciones sobre el consumo de recursos sanitarios	55
5.2.5. Impacto de las infecciones sobre la adherencia al tratamiento antineoplásico previo	56
5.2.6. Impacto de las infecciones en la duración del tratamiento hipometilante	56
5.2.7. Infecciones y respuesta al tratamiento.....	57
5.2.8. Factores relacionados con infección durante los primeros cuatro ciclos de tratamiento hipometilante	57
5.2.9. Supervivencia global	61
6. DISCUSIÓN	67
6.1. Infecciones que ocurren en pacientes con leucemias agudas mieloides o síndromes mielodisplásicos que reciben quimioterapia intensiva	68
6.2. Infecciones en pacientes que reciben tratamiento con agentes hipometilantes.....	76
7. CONCLUSIONES	83
8. REFERENCIAS	86
9. ANEXOS.....	92
9.1. Anexo 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 de leucemias agudas mieloides (LAM)	93

9.2.	Anexo 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 de síndromes mielodisplásicos.	94
9.3.	Anexo 3. Índice Pronóstico Internacional revisado, IPSS-R.	95
9.4.	Anexo 4. Índice de comorbilidad de trasplante hematopoyético: HCTCI.	96
9.5.	Anexo 5. Escala pronóstica de riesgo genético en leucemia aguda de la red europea de leucemia de 2017 (ELN17).	97
9.6.	Anexo 6. Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de valoración del estado funcional.	98
9.7.	Anexo 7. Publicaciones.	99

Abreviaturas

AHM	Agentes hipometilantes
AEM	Agencia Europea del Medicamento
BMR	Bacterias multirresistentes
BGNMR	Bacterias Gram negativas multirresistentes
CPSS	Cytogenetic Prognostic Score System
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FOD	Fiebre de origen desconocido
ELN	European Leukemia Net
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias
HCTCI	Índice de comorbilidad de trasplante hematopoyético
IPSS-R	International Prognostic Score System Revised
IWG	International Working Group
LA	Leucemias agudas
LAM	Leucemias agudas mieloides
LAL	Leucemias agudas linfoblásticas
LMMC	Leucemia mielomonocítica crónica
MO	Médula ósea
QI	Quimioterapia intensiva
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RESMD	Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos
SG	Supervivencia global
SMD	Síndromes mielodisplásicos
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos

1. Antecedentes

1.1. Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo: concepto, diagnóstico y tratamiento.

Las leucemias agudas (LA) son neoplasias que afectan progenitores hematopoyéticos. Estos progenitores adquieren diversas alteraciones genéticas que tienen como resultado el bloqueo de la capacidad de diferenciación hacia estadios terminales de maduración. En consecuencia, las células tumorales inmaduras, también llamadas blastos se acumulan en la médula ósea, donde proliferan y desplazan la hematopoyesis normal. Si la línea hacia la que los progenitores han comenzado su maduración es la línea mieloide, se habla de leucemias agudas mieloides o mieloblásticas (LAM). Si es la línea linfoide, de leucemias agudas linfoblásticas (LAL).

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son también neoplasias de progenitores hematopoyéticos. En este caso, los progenitores son capaces de madurar, pero lo hacen de forma ineficaz, de manera que experimentan apoptosis antes de salir a la circulación periférica. La hematopoyesis ineficaz tiene como consecuencia una reducción en el número absoluto de células maduras en sangre periférica o citopenias, pudiendo verse neutropenia, anemia, trombopenia o todas ellas.

En su evolución, los SMD pueden desembocar en leucemias agudas mieloides. La probabilidad de evolución hacia una leucemia aguda mieloide y la supervivencia en general están determinadas por el número y severidad de las citopenias, la proporción de blastos en médula ósea y las alteraciones genéticas de las células tumorales. Todas estas variables han sido agrupadas en un sistema de estratificación pronóstica denominado IPSS-R¹. En este sistema se distinguen las categorías de riesgo muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto.

El tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas consiste en la aplicación de un ciclo de inducción con quimioterapia intensiva que incluye una antraciclina y citarabina. Con este primer ciclo se consigue la remisión de la enfermedad en el 80% de los pacientes. Una vez obtenida la remisión, el tratamiento posterior, denominado tratamiento de consolidación, se estratifica en función del riesgo genético. El riesgo genético es el establecido en la clasificación elaborada por la Red Europea de Leucemia, cuyas últimas actualizaciones han sido publicadas en los años 2017² y 2022³. Los pacientes de buen pronóstico genético pueden ser curados con la aplicación de 3 ciclos adicionales de quimioterapia intensiva, además del ciclo de inducción. En los grupos de riesgo genético intermedio y alto la quimioterapia no evita la recaída, por lo que los pacientes deben ser sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de un donante sano.

El tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas sigue el mismo concepto. Tras un ciclo de inducción inicial, la consolidación es estratificada en función del riesgo genético, aunque en este caso debe considerarse también la cinética de eliminación de la enfermedad residual⁴.

El único tratamiento curativo en un paciente con síndrome mielodisplásico es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. La probabilidad de recaída tras el trasplante se incrementa significativamente cuando el porcentaje de blastos en médula ósea es superior a 10%, por lo que en estos casos se recomienda administrar un ciclo de quimioterapia intensiva previamente al trasplante⁵.

Las LAM y SMD son neoplasias que inciden más frecuentemente en personas mayores de 65 años, siendo la mediana de edad de aparición 70 años^{6,7}. Este hecho limita la aplicación de quimioterapia intensiva y TPH. Para pacientes en los que por razón de edad

o comorbilidad no es posible aplicar este tipo de tratamientos se han desarrollado los agentes hipometilantes^{8,9} (AHM), que ejercen su actividad antileucémica mediante la modificación de la expresión génica en las células tumorales y en menor medida mediante un efecto citotóxico. Los AHM no tienen capacidad de erradicar el clon tumoral de forma permanente, por lo que deben ser aplicados de forma continua en los pacientes hasta que estos pierden la respuesta.

1.2. Incidencia de las infecciones en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda o síndromes mielodisplásico.

Las células tumorales leucémicas infiltran el tejido hematopoyético de la médula ósea y desplazan la hematopoyesis normal, lo que tiene como consecuencia la disminución del número de células mieloides maduras que son enviadas al torrente circulatorio, entre ellas los neutrófilos. Teniendo en cuenta que los neutrófilos constituyen la barrera más importante de defensa frente a las bacterias, la consecuencia principal de la neutropenia es la predisposición a las infecciones bacterianas. De hecho, las infecciones son la forma más frecuente de presentación de una leucemia aguda y también la causa más frecuente de morbilidad y de muerte precoz¹⁰.

Adicionalmente, la quimioterapia intensiva que se utiliza en el tratamiento de estas neoplasias agrava la neutropenia preexistente, ya que destruye los progenitores hematopoyéticos leucémicos, pero también los normales. Así, tras un ciclo de quimioterapia intensiva, el recuento de neutrófilos cae por debajo de $0.01 \times 10^9/L$ durante 15-21 días. La lesión de la barrera mucosa en el tracto orofaríngeo y digestivo inducida por la quimioterapia favorece la entrada de bacterias a la circulación general mediante un mecanismo de traslocación bacteriana. La pérdida de la barrera cutánea

producida por la inserción de catéteres intravenosos también favorece la entrada de bacterias procedentes de la piel. La neutropenia, sumada a la destrucción de las barreras mucosa y digestiva, entraña un riesgo elevadísimo de infección, determinando su consideración de neutropenia de alto riesgo. En rigor, se denomina neutropenia de alto riesgo aquella en la que el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a $0.1 \times 10^9/L$ durante un período igual o superior a 7 días¹¹. Esta condición tiene lugar en las LAM o SMD tratados con quimioterapia intensiva y en el procedimiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

El problema de la incidencia de infección que tiene lugar durante el tratamiento con agentes hipometilantes (AHM) está mucho menos estudiado. El mecanismo antitumoral de estas drogas no está basado en la citotoxicidad celular, sino en la modificación de la expresión génica a través de cambios epigenéticos. Esto determina que la neutropenia que sigue a su administración sea menos profunda y de menor duración. La incidencia de mucositis significativa también es inferior al 5%¹². Por último, la azacitidina se administra por vía subcutánea, lo que elimina la necesidad de insertar catéteres intravenosos. Todos estos factores permiten aventurar que la toxicidad infecciosa de estos agentes pueda ser menor que la de la quimioterapia intensiva. En efecto, en los ensayos fase 3 MDS-001 y AML-001, que compararon azacitidina frente a quimioterapia intensiva, dosis bajas de citarabina o tratamiento de soporte, la incidencia de neutropenia febril fue más baja en la rama de azacitidina que en las de quimioterapia intensiva y citarabina^{8,9}. Esta información ha establecido la noción de que los AHM son seguros en términos de toxicidad infecciosa. Posteriormente a estos ensayos se han publicado algunos estudios abordando las características de las infecciones. Sin embargo, la mayoría de ellos tienen importantes sesgos de selección o de inclusión ya

que se han llevado a cabo en un solo centro¹³⁻¹⁶, o se han limitado a un número limitado de ciclos¹⁷.

1.3. Epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos.

Como se ha mencionado anteriormente, la quimioterapia intensiva produce una pérdida de la integridad de las mucosas oral y digestiva, mientras que la barrera cutánea se rompe con la inserción de catéteres intravenosos. Todo ello determina que los microorganismos más frecuentes en pacientes reciben quimioterapia intensiva sean enterobacterias y bacterias Gram positivas procedentes del tubo digestivo y piel, respectivamente¹⁰.

Las bacterias Gram negativas predominaron sobre las Gram positivas antes de la década de 1980¹⁰. Sin embargo, el empleo de catéteres de larga duración y la utilización de profilaxis con fluoroquinolonas determinó un cambio de incidencia a favor de las Gram positivas¹⁸. En la última década, la emergencia de bacterias Gram negativas multirresistentes ha determinado un nuevo cambio epidemiológico, tal y como se desarrollará más adelante.

La epidemiología de las infecciones que ocurren bajo agentes hipometilantes está menos estudiada. La evidencia publicada indica que las infecciones más frecuentes son de etiología bacteriana. Sin embargo, el nivel de evidencia de tales estudios es infra óptimo debido a su naturaleza unicéntrica^{13,15,16}, o a un limitado período de observación¹⁷.

1.4. Manejo de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia.

Tratamiento empírico

En la década de los años 60 se observó que en los pacientes leucémicos con neutropenia febril, la demora en el inicio de tratamiento antibacteriano se asociaba a una mortalidad cercana al 100%. Ello elevó la neutropenia febril a la consideración de emergencia médica y condujo al desarrollo del denominado *tratamiento empírico*¹⁹.

El tratamiento empírico consiste en iniciar de forma urgente el tratamiento antibacteriano en todos los pacientes con neutropenia grave y fiebre antes incluso de obtener confirmación microbiológica. De acuerdo con las guías americanas para el tratamiento de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias, los antibióticos deben ser aplicados en el plazo de una hora desde el inicio de la fiebre. En todo caso, el tratamiento empírico deberá incluir cobertura frente a bacterias Gram negativas. Antes de iniciar el tratamiento, deberán haberse tomado hemocultivos¹¹.

La aplicación sistemática del tratamiento antibiótico empírico supuso una reducción dramática de la mortalidad infecciosa de los pacientes oncológicos, de manera que hoy en día es inferior al 10%¹⁸.

Profilaxis farmacológica

En los pacientes con leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos con recuentos neutropenia postquimioterapia igual o inferior a $0.1 \times 10^9/L$ durante 7 o más días, el desarrollo de una infección por bacterias Gram negativas puede asociarse a una elevada tasa de complicaciones y muerte aun cuando se aplique precozmente el tratamiento antibacteriano. Por este motivo, además del tratamiento empírico se ha explorado la prevención farmacológica de las infecciones.

Varios ensayos aleatorizados y metaanálisis demostraron que, en pacientes con neutropenia de alto riesgo, dos fármacos de la familia de las fluoroquinolonas,

ciprofloxacino y levofloxacino, reducían de forma significativa los eventos infecciosos y la mortalidad por cualquier causa²⁰. Por ello, las guías internacionales recomendaron su utilización con un grado de evidencia A-1 y ésta ha sido la práctica estándar hasta la actualidad¹¹.

En el caso de la neutropenia que ocurre bajo tratamiento con agentes hipometilantes, la profilaxis no es una práctica establecida ya que no existe evidencia de calidad que apoye su uso²¹.

1.5. Bacterias multirresistentes

La Organización Mundial de la Salud considera la epidemia de bacterias multirresistentes (BMR) un problema de salud pública mayor. En España, 3.95 de cada 100.000 personas fallecen diariamente debido a infecciones causadas por estas bacterias y un total de 77.000 personas lo harán en 2050, lo que supone un coste anual de 190.000 USD por 100-000 personas/año, que llegará a \$2.8 mil millones en 2050²².

Entre los grupos de pacientes especialmente vulnerables a estas infecciones destacan los pacientes con cáncer. En ellos, la adquisición de una infección hospitalaria por BMR se asocia a complicaciones que obligan a ingreso hospitalario, prolongan la estancia hospitalaria en los pacientes ya hospitalizados y aumenta la mortalidad²³. Las infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes (BGNMR) particularmente, incrementan la mortalidad infecciosa de los pacientes infectados entre 2 y 4 veces en comparación con las infecciones por bacterias sensibles, especialmente si la terapia antimicrobiana administrada no es adecuada²⁴.

5.1. Bacterias Gram negativas multirresistentes en pacientes con neoplasias hematológicas.

De entre los pacientes con cáncer, aquellos diagnosticados de leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos o los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, son especialmente vulnerables a las infecciones por BGNMR. En ellos confluyen diversos factores de riesgo que favorecen la adquisición de este tipo de infecciones, tales como la exposición continuada a antibióticos de amplio espectro incluyendo fluoroquinolonas, o la adquisición de la infección en un entorno hospitalario. De hecho, en las unidades de hematología se ha registrado un cambio epidemiológico a lo largo de los últimos 25 años, consistente en un aumento en la tasa de bacteriemias por bacilos Gram negativos de hasta un 38%, estando producidas la cuarta parte de ellas por BGNMR^{25,26}.

Esta situación reviste una gravedad extrema por varios motivos. Por un lado, las bacteriemias causadas por BGNMR entrañan mayor mortalidad que las causadas por bacterias sensibles. En el caso particular de bacteriemias producidas por *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasa, la mortalidad asociada es del 50%, constituyendo en sí misma un factor predictivo independiente de mal pronóstico²⁷⁻²⁹. Por otro lado, en entornos con alta prevalencia de BGNMR la eficacia de las fluoroquinolonas profilácticas puede verse muy reducida. En una población de pacientes con leucemias agudas que fueron tratados en un centro con un programa de profilaxis y una tasa de resistencia basal a estos fármacos, del 24%, Gómez et al observaron un elevado número de bacteriemias por *E. coli* de las que el 87% fueron resistentes a fluoroquinolonas. La discontinuación del programa de profilaxis supuso una disminución de la tasa de bacteriemias por *E. coli* de un 25% a un 15%, y también una reducción de las cepas resistentes³⁰. Finalmente, la exposición a fluoroquinolonas

también está ligada al desarrollo de resistencia a otros antibióticos como betalactámicos de amplio espectro o aminoglucósidos³¹, lo que agrava la situación.

Todo lo anterior permite hipotetizar que el abordaje de las infecciones por BGNMR en pacientes hematológicos sometidos a procedimientos terapéuticos que implican neutropenia profunda puede constituir un reto tan importante como el tratamiento del tumor.

5.2 Manejo de las infecciones producidas por bacterias Gram negativas multirresistentes

Las estrategias generales para hacer frente a esta situación se concentran en dos líneas complementarias: las medidas de control de la infección y la administración adecuada de antimicrobianos. Por otro lado, el conocimiento de la microbiología local tiene una importancia crítica en la selección de los antibacterianos empíricos.

5.2.1. Medidas de control de la infección

a) Precauciones de contacto

La instauración de precauciones de contacto (PC) en pacientes infectados por enterobacterias multirresistentes junto con el lavado de manos como medida universal han demostrado eficacia para el control de la infección por BGNMR³².

b) La realización de cultivos de vigilancia a partir de muestras procedentes del tracto gastrointestinal con objeto de detectar precozmente a portadores asintomáticos ha demostrado su utilidad en la reducción de incidencia de colonización e infección por *K. pneumonia* y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas en pacientes en Unidades de Cuidados Críticos³³. Cuando se aplica esta medida en forma de un paquete de medidas junto con estrategias de educación sanitaria y monitorización del cumplimiento, permite reducir la transmisión cruzada entre pacientes de la misma unidad y la infección por estas cepas³⁴.

Sin embargo, la evidencia que sustenta esta práctica es aún escasa en el ámbito de la oncohematología y por este motivo no es una práctica establecida. Sin embargo, cabe pensar que podría ser igualmente eficaz que en otros grupos de pacientes. Aún más, esta medida podría ser útil para ajustar el tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes colonizados cuando sobreviene la infección, en la medida en que permitiría aplicar de forma anticipada antibióticos a los que el microorganismos colonizador sí es sensible. En el lado contrario, el espectro del tratamiento antimicrobiano podría reducirse en pacientes no colonizados por BGNMR.

5.2.2. Administración adecuada de antibióticos.

La administración adecuada de antibióticos es un concepto que se fundamenta en que todos los antimicrobianos tienen el potencial de seleccionar subpoblaciones de microorganismos resistentes a los fármacos y que tanto su uso excesivo como insuficiente puede contribuir al desarrollo de resistencias además de al fracaso terapéutico. Todo ello ha impulsado la creación de Programas de Optimización de antimicrobianos (PROA) en los hospitales a nivel mundial³⁵. Estos programas tienen como objetivo evitar el infra y sobretatamiento de los pacientes mediante su ajuste en función de la sensibilidad *in vitro* de los microorganismos recuperados en los cultivos.

Los PROA se están introduciendo en onco-hematología con más lentitud que en otras poblaciones debido a las peculiares características de la población afectada³⁶. Estas peculiaridades incluyen, por un lado, el principio del tratamiento empírico comentado anteriormente, que implica la posibilidad de administrar tratamiento antibacteriano de muy amplio espectro en ausencia de infección ante el riesgo que supone no tratar pacientes que realmente sí están infectados. Por otro lado, hasta en un 40% de los episodios de neutropenia febril no se recuperan microorganismos ni se identifican focos

clínicos de infección y aun así se debe asumir que la causa más probable de fiebre es infecciosa, por lo que se debe mantener el tratamiento antibiótico.

El conocimiento de la microbiología local tiene un papel esencial en la selección inicial del tratamiento empírico en pacientes neutropénicos estables. En entornos con elevada prevalencia de BGNMR, los antimicrobianos seleccionados deberán tener cobertura para los mismos.

En este contexto, el presente proyecto ha pretendido evaluar el impacto de las infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes que reciben quimioterapia intensiva en la unidad de leucemias agudas del Hospital Universitario Central de Asturias y establecer una estrategia para el control de la infección por estas cepas.

Adicionalmente, se ha pretendido conocer la incidencia de las infecciones producidas por agentes hipometilantes en una amplia cohorte de pacientes con leucemias agudas mieloides y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de las mismas y establecer su impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes tratados con estos fármacos.

2. Hipótesis

Las infecciones por bacterias Gram negativas multi-resistentes constituyen un problema que dificulta el tratamiento de los pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos que reciben tratamiento quimioterápico intensivo en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

La implementación de una estrategia de control de la infección basada en la detección del estado de portador mediante cultivos de vigilancia, la instauración de precauciones de contacto y la terapia antibacteriana dirigida podría mejorar la morbimortalidad de estas infecciones.

Los agentes hipometilantes presentan un buen perfil de seguridad en términos de toxicidad infecciosa. Por tanto, cabe esperar una baja incidencia de eventos infecciosos, así como un reducido impacto de estos sobre el cumplimiento terapéutico y la supervivencia global de los pacientes.

3. Objetivos

Objetivo 1

Conocer el impacto de las infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes sobre la supervivencia de los pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos que son tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA.

Este objetivo se desarrollará a través de los siguientes objetivos específicos:

Objetivo específico 1.1

Conocer la proporción de pacientes con leucemia agudas y síndromes mielodisplásicos que son tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA y fallecen como consecuencia de una infección por bacterias Gram negativas multirresistentes.

Objetivo específico 1.2

Conocer la incidencia de colonización por bacterias Gram negativas multirresistentes en los pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos que reciben quimioterapia intensiva en el HUCA.

Objetivo específico 1.3

Identificar factores asociados al desarrollo de colonización.

Objetivo específico 1.4

Conocer las consecuencias de la colonización por bacterias Gram negativas multirresistentes sobre el desarrollo de infección y muerte por infección.

Objetivo 2

Evaluar la eficacia de un paquete de medidas como estrategia para el control de la infección por bacterias Gram negativas multirresistentes en pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos que son tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA.

Este objetivo se llevará a cabo a través de los siguientes objetivos específicos:

Objetivo específico 2.1

Análisis de la tasa e incidencia global de infecciones.

Objetivo específico 2.2

Análisis de la incidencia de infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes.

Objetivo específicos 2.3

Análisis de la mortalidad infecciosa.

Objetivo 3.

Evaluar los beneficios de la estrategia de control de la infección sobre la supervivencia global de los pacientes a largo plazo.

Este objetivo se llevará a cabo a través de los siguientes objetivos específicos:

Objetivo específico 3.1

Análisis de la incidencia anual de colonización y los microorganismos causales durante los 4 años siguientes a la implantación de la estrategia de control.

Objetivo específico 3.2

Análisis del impacto de la colonización sobre la supervivencia de los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva.

Objetivo específico 3.3

Análisis del impacto de la estrategia de control sobre la supervivencia de los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva.

Objetivo 4.

Conocer la relevancia de las infecciones que ocurren en pacientes con leucemias agudas mieloides o síndromes mielodisplásicos de alto riesgo que son tratados con agentes hipometilantes.

Este objetivo se llevará a cabo a través de los siguientes objetivos específicos:

Objetivo específico 4.1

Análisis de la incidencia y características de las infecciones.

Objetivo específico 4.2

Análisis del impacto de las infecciones sobre el consumo de recursos sanitarios.

Objetivo específico 4.4

Análisis de los factores asociados al desarrollo de infecciones.

Objetivo específico 4.3

Análisis de las consecuencias de las infecciones sobre el cumplimiento terapéutico

Objetivo específico 4.4

Análisis del impacto de las infecciones sobre la supervivencia global de los pacientes.

4. Métodos

4.1. Estudio de infecciones por Bacterias Gram negativas multirresistentes en pacientes con leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos sometidos a quimioterapia intensiva (Objetivos 1, 2 y 3)

Para conocer el impacto de las infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes (BGNMR) sobre la supervivencia de los pacientes con leucemias agudas (LA) y Síndromes mielodisplásicos (SMD) que fueron tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA, se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes consecutivos que reunieron los siguientes criterios de inclusión:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Consentimiento informado del paciente para participar en el estudio.
- Diagnóstico de LA o SMD de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2017³⁷.
- Periodo de diagnóstico comprendido entre el 16 de junio de 2014 hasta el 10 mayo de 2016.
- Tratamiento con quimioterapia intensiva o semi-intensiva.

En esta población, denominada cohorte 1, se recogieron las siguientes variables:

- Demográficas: fecha de nacimiento, sexo.
- Relativas a la leucemia: fecha de diagnóstico, clasificación genética de acuerdo con los criterios de la Red Europea de Leucemia 2017², fase de la enfermedad (diagnóstico o recaída).
- Relativas al paciente: estado funcional ECOG³⁸, comorbilidad medida mediante el índice de comorbilidad de trasplante hematopoyético³⁹, albúmina, creatinina.
- Relativas al tratamiento de la leucemia: esquema de quimioterapia, fecha de inicio de quimioterapia, profilaxis antibacteriana, duración de la neutropenia,

respuesta al tratamiento, fecha de evaluación de respuesta, número de ciclos recibidos, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) fecha de TPH, fuente de progenitores utilizada, compatibilidad HLA, esquema de acondicionamiento, fecha de infusión, enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica y su severidad, recaída de la enfermedad, fecha del último seguimiento, estado del paciente en el último seguimiento y causa de muerte.

Se clasificó la causa de muerte en una de las siguientes categorías:

- **Infeciosa:** la muerte del paciente ocurre como consecuencia directa de una infección y ésta es producida durante el tratamiento de inducción a la remisión o bien durante la consolidación una vez que se ha obtenido remisión completa (RC). Se excluyen las muertes que ocurrieron como consecuencia de una infección en el contexto de recaída o progresión leucémica.
- **Leucémica:** aquella que ocurre como consecuencia de la falta de control de la leucemia, durante el tratamiento de la recaída o en progresión de la neoplasia.
- **Secundaria a hemorragia.**

En aquellos pacientes que fallecieron como consecuencia de una infección se evaluaron los resultados de los estudios diagnósticos microbiológicos y el tratamiento antimicrobiano administrado al paciente.

Para conocer la incidencia de colonización por BGNMR en los pacientes con LA y SMD bajo tratamiento quimioterápico intensivo en el HUCA, identificar factores asociados a la colonización y evaluar las consecuencias de la colonización sobre el desarrollo de infección y muerte por infección, se instauró un protocolo de actuación de aplicación prospectiva, mediante el cual se realizaban de forma sistemática cultivos

microbiológicos para la detección del estado de portador de BGNMR en todos los pacientes con diagnóstico de LA o SMD que recibían quimioterapia intensiva o semi-intensiva. Según este protocolo, un día a la semana se tomó una muestra de exudado rectal mediante hisopo y se remitió al laboratorio de microbiología del HUCA. En éste, se evaluó sistemáticamente la presencia de *A. baumannii* resistente a carbapenemasa, *Enterobacteriaceae* productoras de lactamasa de espectro extendido (BLEE) y productores de carbapenemasa y *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistentes (XDR). La identificación bacteriana se realizó mediante MALDI-TOF MS (Microflex™; Bruker Daltonik GmbH, Bremen Alemania) y la susceptibilidad antimicrobiana de las colonias sospechosas mediante el sistema Microscan (Beckman Coulter, CA, EE. UU) e interpretado de acuerdo con los puntos de corte propuesto por el Comité Europeo de Evaluación de Susceptibilidad a Antimicrobianos⁴⁰.

La evaluación microbiológica se realizó de forma semanal a partir del primer día de cada ciclo de quimioterapia, finalizando una vez que el paciente se había recuperado de la aplasia correspondiente y era dado de alta hospitalaria.

A efectos de este estudio, el seguimiento de la colonización en los pacientes con LA y SMD que fueron sometidos posteriormente a un TPH, finalizó cuando los pacientes ingresaban en la unidad para realizar el procedimiento.

Para implementar una estrategia de control de la infección por BGNMR y evaluar su eficacia se instauró un protocolo de actuación que incluyó un paquete de medidas con las siguientes acciones:

- Realización sistemática de cultivos microbiológicos para la detección del estado de portador de BGNMR tal como se ha descrito en el apartado anterior.

- Instauración de precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados por BGNMR incluyendo: habitaciones individuales, guantes y batas desechables, equipamiento único para cada paciente, baños con antiséptico y filtros de agua.
- Administración de quimioprofilaxis con ciprofloxacino a todos los pacientes adultos con diagnóstico de LA o SMD que fueron tratados con quimioterapia intensiva en quienes se esperaba un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de $0.5 \times 10^9/L$ durante 7 o más días. La dosis de ciprofloxacino fue 500 mg vía oral cada 12 horas. La profilaxis se iniciaba el primer día de la quimioterapia y finalizaba cuando el RAN alcanzaba $0.5 \times 10^9/L$ durante 2 o más días.
- En todos los pacientes neutropénicos, al inicio de la fiebre se debían extraer 2 hemocultivos, un cultivo de orina y cultivos de otras localizaciones sospechosas de infección si procedía.
- En aquellos pacientes colonizados por BGNMR, la terapia antimicrobiana debía incluir al menos 1 antibiótico activo frente a la cepa previamente detectada. En los pacientes no colonizados, el tratamiento antibacteriano empírico debía incluir piperacilina-tazobactam, cefepima, imipenem o meropenem.
- Para cumplir estas medidas los pacientes debían ser hospitalizados desde el primer día de la quimioterapia hasta la recuperación de la neutropenia, independientemente de que estuvieran o no colonizados y del ciclo de quimioterapia administrado (inducción o consolidación). Para la atención ambulatoria de los pacientes colonizados una vez que estos eran dados de alta hospitalaria, se dispuso una habitación individual en la zona de consultas donde se debían observar las precauciones de contacto.

Se establecieron los siguientes indicadores de eficacia:

- Tasa e incidencia acumulada de infecciones.
- Tasa e incidencia acumulada de infecciones por BGNMR
- Mortalidad infecciosa.

Para evaluar la eficacia de la estrategia de control, se compararon los indicadores mencionados entre la población de pacientes que habían sido tratados en el Servicio de Hematología en el período comprendido entre el 16 de junio de 2014 hasta el 10 mayo de 2016 (cohorte 1) y la población de pacientes tratados en el período comprendido entre el 15 de mayo de 2016 hasta el 1 de enero de 2019 (cohorte 2).

Por último, se aplicaron las siguientes definiciones:

- Neutropenia febril de causa infecciosa: presencia de una temperatura oral única de 38,3°C o una temperatura de 38°C sostenida durante un período de 1 hora en un paciente con un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/L$, en ausencia de otras causas evidentes que pudieran elevar la temperatura, tales como transfusiones o reacciones medicamentosas¹¹.
- Tipo de infección de acuerdo con los criterios de Hann modificados:⁴¹
 - Documentada:
 - Microbiológicamente documentada (bacterianas, virales o fúngicas).
 - Clínicamente documentada.
 - Infección posible o fiebre de origen desconocido.

Para evaluar los beneficios a largo plazo de la estrategia de control de la infección en términos de reducción de incidencia de colonización por BGNMR y su impacto sobre la supervivencia, se evaluaron todos los pacientes con diagnóstico de LA o SMD que fueron

tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA desde la instauración del programa de control de la infección hasta el 30 de junio de 2021. En estos pacientes, se realizó el análisis de incidencia acumulada tomando cada año natural y se aplicó la misma metodología que se ha descrito en el apartado correspondiente al objetivo 1. Adicionalmente, se analizó el impacto de la colonización sobre la supervivencia global. Por último, para evaluar el impacto de la estrategia de control sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes, se comparó la supervivencia global de la cohorte 1 con la de la cohorte 2.

4.2. Relevancia de las infecciones que ocurren en pacientes con leucemia aguda mieloide o síndromes mielodisplásicos que son tratados con agentes hipometilantes (Objetivo 4)

Para el estudio de la incidencia de infecciones en pacientes con LA y SMD tratados con AHM se diseñó un estudio retrospectivo en el que se identificaron pacientes diagnosticados de SMD de alto riesgo, LAM o leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) que habían sido registrados de forma prospectiva en el Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos (RESMD) en el período comprendido entre el año 2005 hasta enero de 2021.

Los criterios de inclusión fueron:

- edad igual o superior a 18 años
- diagnóstico de SMD de alto riesgo, LAM y LMMC de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2016 ³⁷.
- tratamiento con azacitidina o decitabina como primera línea de tratamiento bajo las indicaciones de la Agencia Europea del Medicamento (AEM) ^{42,43}.

- consentimiento informado firmado.

Los criterios de exclusión fueron:

- pacientes que habían recibido tratamiento con AHM como mantenimiento.
- pacientes que habían recibido tratamiento con AHM como tratamiento de recaída o progresión tras una primera línea de tratamiento.

Para establecer la categoría pronóstica se utilizaron el IPSS-R¹ y el Sistema Pronóstico específico de LMMC, CPSS⁴⁴. La categoría citogenética se estableció de acuerdo de las clasificaciones de Schanz, CPSS y Red Europea de Leucemia, respectivamente^{2,44,45}.

Tratamiento

Tal y se recoge en las indicaciones^{42,43}, se recomendaba administrar un mínimo de 4 ciclos de decitabina y 6 ciclos de azacitidina, excepto que se constatare progresión bajo tratamiento o toxicidad inaceptable.

Se registraron las siguientes variables:

- Variables demográficas y basales de cada paciente al inicio del tratamiento.
- Dosis administrada en cada ciclo de tratamiento.
- Reducciones de dosis y/o retrasos entre ciclos y el motivo.
- Eventos infecciosos (EI). Se realizó una revisión detallada de la historia clínica de los pacientes. La categoría de infección fue clasificada de acuerdo con los criterios de Hann en una de las siguientes categorías: infección microbiológicamente documentada (bacteriana, viral o fúngica), infección mixta (por ejemplo, infección producida por bacterias y microorganismos no bacterianos) e infección clínicamente documentada. La fiebre de origen desconocido (FOD) se clasificó como infección posible.

- Severidad de los EI de acuerdo con los criterios comunes del Instituto Nacional del Cáncer para la gradación de efectos adversos (CTCAE), versión 5.0. Las infecciones que resultaron en la suspensión definitiva del tratamiento con AHM fueron graduadas como 4.

Respuesta

La evaluación de respuesta se llevó a cabo tras 4 y 6 ciclos de decitabina y azacitidina, respectivamente y se categorizó de acuerdo con los criterios del grupo de trabajo internacional (IWG)⁴⁶. Los pacientes que alcanzaron respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y respuesta estable con mejoría hematológica fueron agrupados como respondedores. Aquellos pacientes que recibieron menos de 4 ciclos y/o que no respondieron fueron agrupados como no respondedores o fallo de tratamiento, excepto que los AHM hubieran sido administrados como puente para realizar un TPH y se hubiera evaluado la respuesta.

4.3. Métodos estadísticos

Análisis descriptivo

Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico en caso de variables cuantitativas o proporción en caso de variables categóricas.

Análisis univariante

Para realizar las comparaciones univariantes en los 2 estudios, se empleó el test de Wilcoxon en caso de variables continuas y la prueba Chi cuadrado en caso de variables categóricas. Cuando en la tabla de contingencia la frecuencia de observaciones era inferior a 5 se empleó el test exacto de Fisher.

Análisis de incidencia acumulada

El análisis de incidencia acumulada de colonización se realizó considerando la muerte y la colonización como eventos competitivos.

Asimismo, en el análisis de incidencia acumulada de infección por BGNMR y de infección secundaria a tratamiento con AHM, la infección y la muerte se analizaron como eventos competitivos.

Análisis de supervivencia global (SG)

En el estudio de los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva, se definió SG como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte por cualquier causa o la fecha del último seguimiento.

En el estudio de pacientes bajo tratamiento con AHM, la SG se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio del AHM y la muerte por cualquier causa o la fecha del último seguimiento.

En ambos estudios, la probabilidad de supervivencia y diferencias entre grupos se estimaron con el método de Kaplan-Meier y el test Log-Rank.

Para evaluar el impacto de la estrategia de control de la infección sobre la SG se desarrolló un modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox que incluyó las variables del paciente, edad e índice de comorbilidad, HCTCI, el riesgo genético según la clasificación ELN17, la profilaxis antibacteriana y la cohorte del estudio.

En el estudio de infecciones en pacientes bajo tratamiento con AHM, el impacto de recibir más o menos de 4 ciclos de hipometilante sobre la SG fue evaluado mediante un análisis landmark, considerando aquellos pacientes que habían sobrevivido 6 meses desde el inicio del tratamiento. Adicionalmente, se realizó un análisis multivariante de Cox en el que se incluyeron todas aquellas variables en las que el valor de P fue inferior a 0.1 en las comparaciones univariantes de supervivencia. En este análisis se consideró únicamente la primera infección y se analizó como una covariable tiempo dependiente. Se calcularon los Hazard Ratio (HR) y el intervalo de confianza del 95%.

Factores asociados a infección en pacientes con agentes hipometilantes.

En el análisis de los factores asociados a infección tras tratamiento hipometilante, en primer lugar se realizó una comparación univariante de las características basales de los pacientes, los recuentos de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas al inicio de cada ciclo, el tipo de AHM empleado y el uso de fluoroquinolonas profilácticas entre los ciclos con y sin infección. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante de Cox en el que se incluyeron las variables con un valor de P inferior a 0.1 en el análisis univariante.

Impacto de las infecciones sobre el consumo de recursos sanitarios

La relación entre infección y carga transfusional se evaluó modelizando el número de concentrados de hematíes trasfundidos de acuerdo con la infección y los niveles de hemoglobina al inicio de cada ciclo.

Adicionalmente se realizó una comparación univariante entre el número total de ciclos recibidos en pacientes que habían presentado alguna infección en los 4 primeros ciclos y los que no. Igualmente se comparó la frecuencia de retrasos y reducciones de dosis en la administración del siguiente ciclo entre aquellos ciclos en los que existió alguna infección y los que no.

5. Resultados

5.1. Impacto de las infecciones por bacterias Gram negativas multirresistentes sobre la supervivencia de los pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos que son tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA

5.1.1. Pacientes y causas de muerte

Se analizaron pacientes consecutivos diagnosticados de LA en el HUCA en el período comprendido entre el 16/6/2014 hasta 10/5/2016. Se identificaron 37 pacientes con edad mediana de 58 años (44-64). De ellos, el 43% (16/37) (43%) fueron varones. El índice de comorbilidad fue bajo o intermedio en 86% (32/37) pacientes y alto en 14% (5/37).

El esquema de quimioterapia de inducción administrado fue idarrubicina/citarabina (3/7) en 70% de los pacientes (26/37). Otros esquemas administrados fueron FLUGA en 8% (3/37), FLAG-ida-lite en 8% (3/37) y FLAG-idarrubicina 14% (5/37).

Con un seguimiento mediano de 4,6 meses (RIC 2,8-19), se registraron 17 muertes. Las causas de muerte fueron: infección en el 27% de los pacientes (10/37), recaída o progresión en el 14% (5/17) y hemorragia en 5% (2/17). Cuatro de los pacientes que fallecieron por causa infecciosa, lo hicieron durante la inducción a la remisión, 5 durante la consolidación y 1 en recaída. En este último caso la recaída se demostró después de haber ocurrido el episodio infeccioso.

Cuando se analizaron los microorganismos causantes de infección en los pacientes que fallecieron por causa infecciosa, se identificaron 7 bacterias Gram negativas: 1 *E. coli*, 3 *Pseudomonas aeruginosa* y 3 *Klebsiella pneumoniae*. Cinco de las 7 cepas aisladas presentaban multirresistencia a antibióticos. La antibioterapia empírica fue inadecuada en todos los episodios de neutropenia febril causados por las cepas multirresistentes.

5.1.2. Incidencia de colonización por bacterias Gram negativas multirresistentes en los pacientes con LA y SMD que reciben quimioterapia intensiva en el HUCA

Durante el periodo comprendido entre el 15 de mayo de 2016 hasta el 1 de enero de 2019, 65 pacientes fueron sometidos a vigilancia del estado de portador mediante la realización de cultivos rectales. Entre ellos, se identificaron 32 pacientes colonizados por BGNMR, lo que supuso una incidencia acumulada de colonización a los 5 meses desde el inicio de la inducción del 50.8% (IC 95%: 40-65) y se muestra en la figura 1. Los microorganismos causantes de colonización y su patrón de sensibilidad se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Bacterias Gram negativas multi-resistentes aisladas en los cultivos de vigilancia.

Patógenos y patrón de resistencia N (% sobre el total de las bacterias Gram negativas aisladas)	N (%)
N pacientes colonizados/ n aislamientos	32/35
<i>Klebsiella pneumoniae</i>, n aislamientos, % de aislamientos	23 20 (85)
• BLEE • BLEE-CPN	3(15)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, n aislamientos, % of aislamientos	5 4/5 (80)
• XDR • No XDR (Resistente a carbapenem)	1/5 (20)
<i>Escherichia coli</i> BLEE, n aislamientos, % de aislamientos	1 (100)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex, n aislamientos, % de aislamientos	4
• BLEE • BLEE-CPN	1 (20) 3 (75)
<i>Citrobacter freundii</i> complex CPN, n aislamientos, % de aislamientos	1 (100)
<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR, n aislamientos, % de aislamientos	1 (100)

BLEE: Beta Lactamasa de Espectro Extendido; CPN: productoras de carbapenemasa; ESBL-CPN: productoras de Beta Lactamasa; de Espectro Extendido y carbapenemasa; XDR: Extremadamente Resistente a Drogas.

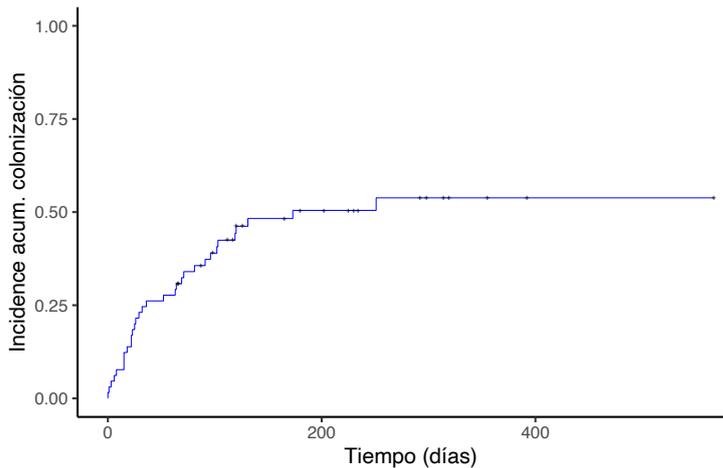


Figura 1. Incidencia acumulada de colonización por BGNMR.

En el análisis de incidencia desglosado por ciclos, el 28% de los pacientes fueron colonizados durante la inducción-1 (18 nuevas colonizaciones en 65 ciclos), 20% durante la inducción 2 (1 colonización en 5 ciclos), 24% pacientes durante la consolidación 1 (9 colonizaciones en 38 ciclos), 10% durante la consolidación 2 (2 en 20 ciclos) y 16% durante la consolidación 3 (2 en 12 ciclos).

5.1.3. Factores asociados a la colonización

Se analizó la tasa de colonización en función de la edad, sexo, estado general al diagnóstico de la leucemia, índice de comorbilidad y riesgo genético. Tal como muestra la tabla 2, no se identificó ninguna variable asociada significativamente con el desarrollo de colonización.

Tabla 2. Comparación univariante de las características basales de los pacientes colonizados y no colonizados. Los resultados se presentan como número y porcentaje o media más rango intercuartílico según corresponda.

	Colonizados N (%)	No colonizados N (%)	P
Edad	59 (54-65)	56 (47-64)	0.3
Sexo			
Varón	16/32 (50)	19/33 (58)	0.7
Mujer	16/32 (50)	14/33 (42)	
ECOG			
0-1	31/32 (97)	30/33 (91)	0.5
≥2	1/32 (3)	3/33 (9)	
Índice de comorbilidad			
Bajo o intermedio	28/32 (88)	24/33 (73)	0.04
Alto	4/32 (12)	9/33 (27)	
Clasificación de riesgo genético			
Favorable	14 (42)	17/33 (52)	0.7
Intermedio o desfavorable	18 (54)	16/33 (48)	

ECOG: escala de estado general de Eastern Cooperative Oncology Group.

5.1.4. Consecuencias de la colonización por BGNMR en términos de infección y muerte infecciosa

Cincuenta y nueve por ciento (19/32) de los pacientes colonizados presentaron posteriormente una o varias infecciones por BGNMR. Por el contrario, solo 6% (2/33) pacientes no colonizados presentaron una infección por BGNMR. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, $P < 0.0001$. La cepa causante de la infección fue la colonizadora en el 74% de los pacientes (14/19).

Seis de los 65 pacientes (9%) fallecieron por infección. Dos de ellos estaban colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* XDR y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, respectivamente. Estas cepas fueron las responsables de la infección que produjo el fallecimiento del paciente durante el período de neutropenia.

5.1.5. Eficacia de un paquete de medidas como estrategia para el control de la infección por BGNMR pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos que son tratados con quimioterapia intensiva en el HUCA

La eficacia de la estrategia se realizó mediante la comparación de indicadores previamente establecidos en las 2 poblaciones o cohortes.

En la cohorte 1 se agruparon 37 pacientes diagnosticados de LA en el HUCA en el período comprendido entre el 16/6/2014 hasta 10/5/2016. La cohorte 2 estuvo formada por 65 pacientes diagnosticados de LA en el periodo comprendido entre el 15 de mayo de 2016 hasta el 1 de enero de 2019.

Tal como se muestra en la tabla 3 no existieron diferencias significativas entre ambas cohortes con respecto a la distribución de las variables demográficas, relacionadas con la leucemia o relacionadas con el tratamiento, con la excepción de la proporción de pacientes que recibieron profilaxis con fluoroquinolonas, tal como se describe en el apartado siguiente.

Tabla 3. Comparación univariante de las características demográficas, relacionadas con la leucemia y el tratamiento en cohortes 1 y 2.

	Cohorte 1	Cohorte 2	P
Número de pacientes	37	65	
Número de ciclos	87	146	
Edad (años)	58 (44-64)	58 (50-64)	0.5
Sexo			
Varón	16/37 (43)	30/65 (46)	0.9
Mujer	21/37 (57)	3/65 (54)	
Índice de comorbilidad			
Bajo o intermedio	32/37 (86)	53/65 (82)	0.6
Alto	5/37 (14)	12/65 (18)	
Clasificación de riesgo genético			
Favorable	15/37 (40)	28/65 (43)	0.8
Intermedio	11/37 (30)	16/65 (25)	
Desfavorable	11/37 (30)	21/65 (32)	
Leucocitos	10.1 (3.64-31.6)	8.1 (2.43-21.9)	0.2
Situación de la enfermedad			
Diagnóstico	36/37 (97)	62/65 (95)	0.1
Recaída	1/37 (3)	3/65 (5)	
Tipo de quimioterapia			
Idarrubicina/ citarabina	26/37 (70)	51/65 (78)	0.3
FLAG-ida	5/37 (14)	7/65 (11)	0.7
FLUGA/FLAG-ida lite	6/37 (16)	5/65 (8)	0.3
Dosis bajas de citarabina	0/37 (0)	2/65 (3)	0.6
Días de neutropenia			
Inducción 1	21 (17-27)	22 (19-28)	0.4
Inducción 2	20 (16-33)	18 (17-24)	0.7
Consolidación 1	15 (15-19)	22 (13-27)	0.3
Consolidación 2	13 (11-18)	16 (13-22)	0.2
Consolidación 3	21 (17-27)	15 (11-16)	0.1
Trasplante alogénico	11/37 (30)	20/65 (31)	0.9
Profilaxis con fluoroquinolonas			
Inducción 1	12/37 (32)	50/65 (77)	<0.01
Inducción 2	2/7 (29)	9/11 (82)	0.07
Consolidación 1	5/26 (19)	33/38 (87)	<0.01
Consolidación 2	4/13 (31)	18/20 (90)	<0.01
Consolidación 3	2/4 (50)	12/12 (100)	0.08
Duración de la hospitalización	47 (30-70)	60 (40-66)	0.2

FLAG-ida: fludarabina, citarabina, idarrubicina, factor estimulante de colonias granulocíticas. FLUGA: fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias granulocíticas. FLAG-ida-lite: fludarabina, citarabina, idarrubicina, factor estimulante de colonias granulocíticas.

En ambas cohortes los pacientes recibieron un ciclo de quimioterapia de inducción. En 18 (7 pacientes de la cohorte 1 y 11 de la cohorte 2) se administró un segundo ciclo de inducción por falta de respuesta al primero. La tasa global de respuesta completa (RC) fue 76% tras 1 ó 2 ciclos de inducción sin diferencias entre ambas cohortes.

Tras documentarse la remisión completa, se administró un primer ciclo de consolidación a 26 pacientes de la cohorte 1 y 38 de la cohorte 2. Un segundo ciclo de consolidación fue administrado a 13 y 20 pacientes de las cohortes 1 y 2, respectivamente. Finalmente, 4 y 12 pacientes de las cohortes 1 y 2 respectivamente recibieron un tercer y último ciclo de consolidación. Seis pacientes que habían recaído a los 24, 15, 12, 10, 9 y 7 meses desde la primera remisión completa recibieron un ciclo de re-inducción. Los cultivos de exudado rectal realizados en 5 de ellos demostraron ausencia de colonización intestinal por BGNMR antes de iniciar la quimioterapia de re-inducción. En total, se administraron 233 ciclos de quimioterapia. Se realizó TPH en 11 pacientes de la cohorte 1 (30%) y 20 pacientes de la cohorte 2 (31%).

En la cohorte 2, el grado de cumplimiento del protocolo de control de la infección de acuerdo con los indicadores previamente determinados fue el siguiente:

- Aplicación de precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados por BGNMR.

El 100% los pacientes que reunían estas condiciones fueron trasladados a habitaciones individuales con bata, guantes desechables y material de uso individual (estetoscopio, tensiómetro, etc..). Una vez que los paciente fueron dados de alta, fueron atendidos en una sala individual donde también se proporcionaba guantes, bata, desechables y material individual.

- Proporción de pacientes que recibieron profilaxis con fluoroquinolonas.

En la cohorte 2, 77%, 82%, 87%, 90% y 100% de los pacientes recibieron fluoroquinolonas profilácticas durante los ciclos de inducción 1, inducción 2, consolidación 1, 2 y 3, respectivamente. Esta proporción fue significativamente

más alta que la de los pacientes que recibieron profilaxis en la cohorte 1, tal como se muestra en la tabla 3.

- Proporción de pacientes con cultivos de vigilancia semanales.

El cultivo de vigilancia fue realizado con frecuencia semanal en el 88% de los pacientes (57/65). En los restantes casos, el intervalo de tiempo entre 2 cultivos consecutivos fue superior a una semana.

- Adecuación de la terapia antimicrobiana.

Veintiún pacientes de la cohorte 2 desarrollaron infecciones por BGNMR durante la neutropenia. Diecinueve de ellos estaban previamente colonizados. La terapia antimicrobiana empírica incluyó antibióticos con actividad frente al microorganismo colonizador en el 86% (12/14) de los pacientes.

Tasa global de infección y características.

En total, se registraron 236 episodios febriles, siendo el 60% (143/236) de ellos infecciones microbiológicamente documentadas. La fiebre de origen desconocido y las infecciones clínicamente documentadas representaron el 30% (71/236) y 9% (22/236) de los episodios, respectivamente. La distribución de las diferentes categorías de infección fue similar entre ambas cohortes, tal como se muestra en la Tabla 4.

La razón entre la frecuencia absoluta de infecciones y el número de ciclos recibidos durante la inducción fue 1.05 en la cohorte 1 y 2 en la cohorte 2.

Durante los ciclos de consolidación esta razón fue 0.89 en la cohorte 1 y 1.14 en la cohorte 2.

Tabla 4. Frecuencia de los tipos de infección desglosada en las cohortes y en la población global. Comparaciones univariantes de frecuencias entre ambas cohortes.

	Cohorte 1	Cohorte 2	Global	P
Pacientes sin infección / N episodios febriles (%)	9/89 (10)	24/147 (18)	36/236 (15)	0.9
FOD/N episodios febriles, (%)	21/89 (24)	50/147 (34)	71/236 (30)	0.9
Infecciones clínicamente documentadas/N episodios febriles (%)	12/89 (12)	10/147 (7)	22/236 (9)	0.13
Catéter	0 (0)	1 (9)	1 (4)	0.79
Respiratoria	4 (33)	4 (36)	8 (35)	0.67
Tejidos blandos	7 (58)	3 (25)	10 (44)	0.03
Gastrointestinal	1 (8)	2 (18)	3 (13)	0.8
Infecciones microbiológicamente documentadas/N episodios febriles (%)	56/89 (63)	87/147 (59)	143/236 (61)	0.6
Gram negativas	33 (59)	37 (41)	70 (49)	0.05
Gram positivas	18 (32)	44 (51)	61 (43)	0.12
Infecciones víricas	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0.7
Infecciones fúngicas	2 (4)	4 (5)	6 (4)	0.8
<i>Clostridium difficile</i>	2 (4)	2 (2)	4 (3)	0.9

FOD: fiebre de origen desconocido.

Incidencia de infecciones por BGNMR.

La incidencia acumulada de infección por BGNMR a los 5 meses de iniciado el tratamiento no fue diferente entre las 2 cohortes: 30% (IC 95% 18-49) en la cohorte 1 frente a 32% (IC 95% 22-46%) en la cohorte 2, P=0.78, figura 2. Sin embargo, cuando se analizó la frecuencia de infecciones en función del tipo de bacterias, se observó una reducción significativa en la tasa de infecciones por bacterias Gram negativas durante la fase de consolidación en la cohorte 2 en comparación con la cohorte 1. Así, se objetivaron 20/27 (74%) infecciones en la cohorte 1 en comparación con 18/44 (41%) en la cohorte 2, P=0.006. Por el contrario, la frecuencia de bacterias Gram positivas se incrementó significativamente en la cohorte 2 en comparación con la cohorte 1. Estos resultados se muestran en la figura 3.

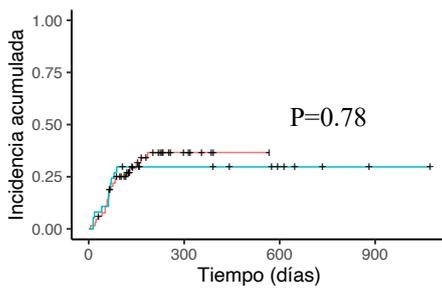


Figura 2. Incidencia acumulada de infección por bacterias Gram negativas multirresistentes en las cohortes del estudio. En rojo, se muestra la cohorte 1. En verde, se muestra la cohorte 2.

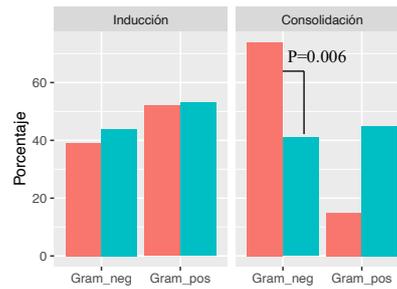


Figura 3. Frecuencia y distribución de las infecciones por bacterias Gram negativas y Gram positivas en las cohortes del estudio. En rojo, se muestra la cohorte 1. En verde, se muestra la cohorte 2.

En relación con las cepas aisladas también se observaron diferencias entre ambas cohortes, de manera que en la cohorte 2 se objetivó una reducción en la frecuencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa (88% frente a 33%) con una tendencia a la significación estadística, $P=0.06$. Adicionalmente, la incidencia acumulada de infecciones por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa y *Pseudomonas aeruginosa XDR* fue inferior en la cohorte 2 respecto a la cohorte 1, con una tendencia a la significación estadística, $P=0.06$.

La tabla 5 muestra la frecuencia de los BGNMR causantes de infección en las 2 cohortes. La figura 4 muestra la incidencia acumulada de infecciones por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa y *Pseudomonas aeruginosa XDR* en ambas cohortes.

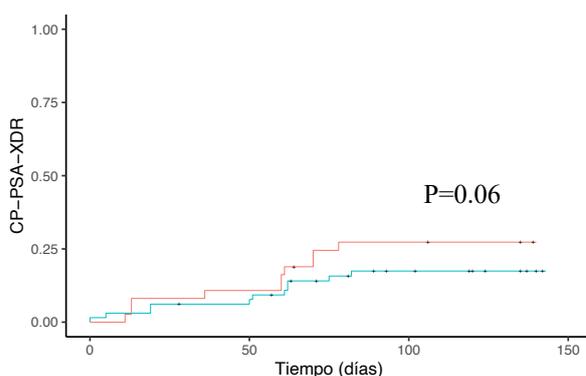


Figura 4. Comparación univariante de incidencia acumulada de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa XDR* o cepas productoras de carbapenemasa en cohorte 1 (línea roja) frente a cohorte 2 (línea verde).

Tabla 5. Frecuencia detallada de los microorganismos Gram negativos multi-resistentes aislados causantes de infección y su patrón de susceptibilidad. El porcentaje está referido a los microorganismos de la mismas especie aislados durante el período.

MR-GNB microorganism and resistance pattern N/total GN isolated (% resistant)	Cohorte 1	Cohorte 2	P
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
• BLEE	1/8 (12)	11/18 (61)	0.06
• CPN	0/8 (0)	1/18 (6)	
• BLEE-CPN	7/8 (88)	6/18 (33)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
• XDR	7/11 (64)	6/9 (55)	0.1
• Otras	4/11 (36)	3/9 (34)	
<i>Escherichia coli</i>			
• BLEE	0/9 (0)	6/13 (46)	0.057
• CPN	1/9 (11)	0/13 (0)	
• Otras	8/9 (89)	7/13 (54)	
<i>Enterobacter sp.</i> BLEE	0/3	1/4 (25)	0.8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/1(100)	1/1 (100)	1

BLEE: Beta Lactamasa de Espectro Extendido. CPN: productoras de carbapenemasa. ESBL-CPN: productoras de Beta Lactamasa de Espectro Extendido y carbapenemasa. XDR: Extremadamente Resistente a Drogas.

Análisis de la mortalidad infecciosa.

La mediana de seguimiento para toda la serie fue 5 meses (3.2-9.6) La mortalidad de causa infecciosa fue significativamente inferior en la cohorte 2 en comparación con la cohorte 1, OR=0.34 (IC 95% 0.12-0.96), P=0.03, figura 5A. Por otro lado, no hubo diferencias en mortalidad no infecciosa (OR =1.45 [0.55-3.82], P= 0.45), tal como se refleja en la figura 5B.

Con objeto de aclarar las causas de esta disminución en la mortalidad se analizó la supervivencia en función del tipo de cepa infectante. Por un lado, se analizó la supervivencia en función la existencia de infección por BGNMR. La mediana de supervivencia en infectados fue 25.2 meses (IC 95% 6.8-NA), mientras que no se alcanzó en los no infectados por este tipo de cepas (IC 95% 5.27-NA), Log Rank P=1, figura 6.

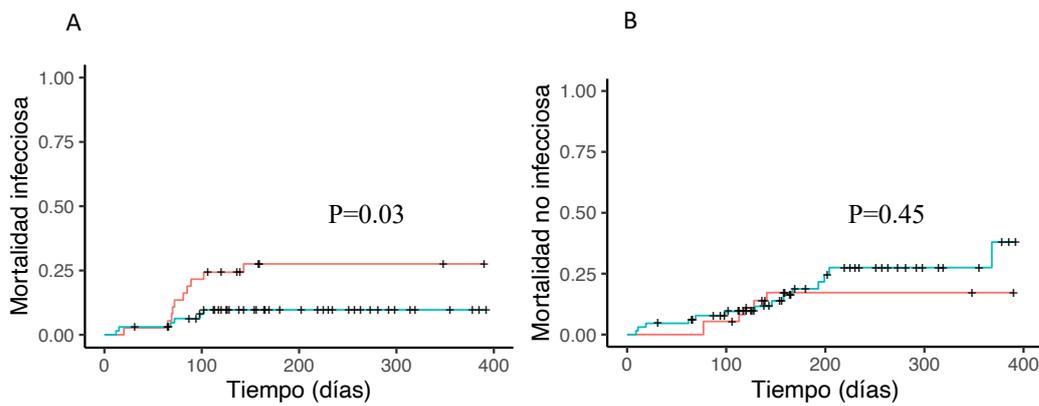


Figura 5. Comparación univariante de mortalidad entre cohortes. La gráfica situada a la izquierda (5A) representa la mortalidad de causa infecciosa. La gráfica situada a la derecha (5B) representa la mortalidad de causa no infecciosa. La línea roja corresponde a la cohorte 1. La línea verde corresponde a la cohorte 2.

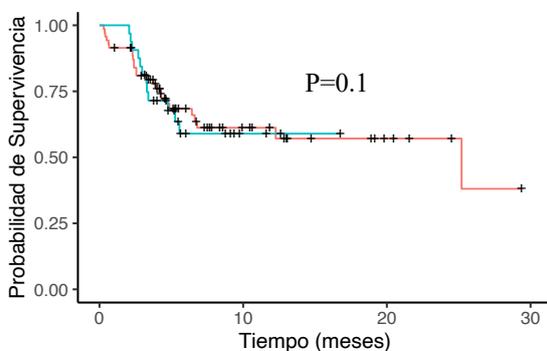


Figura 6. Comparación univariante de supervivencia global entre cohortes en función de infección por BGNMR. La línea roja corresponde al grupo de pacientes con infección por BGNMR. La línea verde corresponde al grupo de pacientes no infectados por BGNMR.

Sin embargo, cuando se comparó la SG de pacientes infectados por cepas productoras de carbapenemasa o *Pseudomonas aeruginosa* XDR frente al resto de la población, los primeros presentaron una SG inferior, con una mediana de supervivencia 5.2 meses (IC 95% 3.3-NA) frente a 25 meses (IC 95% 12.3-NA), $P=0.1$, figura 7A. Adicionalmente, considerando sólo los pacientes infectados por BGNMR, aquellos en los que se aislaron cepas productoras de carbapenemasa o *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente presentaron una SG significativamente inferior a los infectados por otras cepas de BGNMR, siendo la mediana 5.3 meses (IC 95% 3.3-NA) en el primer grupo mientras que no se alcanzó en el segundo, Log Rank $P=0.02$, figura 7B.

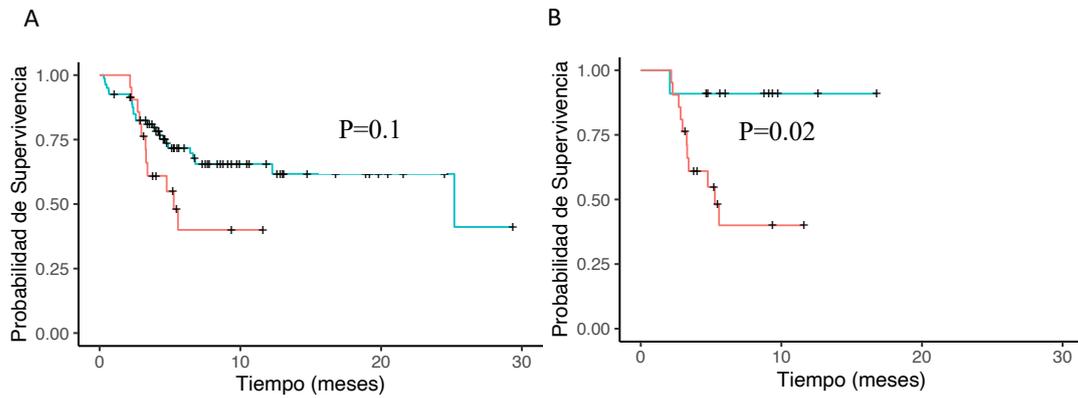


Figura 7. Comparación univariante de supervivencia en función de infección por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* XDR o cepas de bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasa. La gráfica situada a la izquierda (7A) representa a toda la población del estudio. La gráfica situada a la derecha (7B) representa exclusivamente a pacientes infectados por BGNMR. La línea roja corresponde los pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* XDR o cepas productoras de carbapenemasa. La línea verde corresponde a los pacientes no infectados.

Para evaluar el impacto sobre la supervivencia, tanto de las variables intrínsecas del paciente (edad y comorbilidad), como de las relacionadas con la neoplasia (riesgo genético) y con el tratamiento de soporte, se desarrolló un modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox en el que se incluyó la edad, el índice de comorbilidad HCTCI, el riesgo genético según la ELN17, la profilaxis antibacteriana y la cohorte de estudio, además de la interacción entre estas 2 últimas variables.

En este modelo, la profilaxis con fluoroquinolonas aplicada en el contexto de un paquete de medidas disminuyó significativamente la mortalidad. Estos resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Análisis multivariante de supervivencia global. HCTCI: índice de comorbilidad de trasplante hematopoyético; ELN17: European Leukemia Net 2017.

Variable	Odds Ratio	95% Intervalo de confianza	P
Edad	1.005	0.98-1.03	0.68
Índice de comorbilidad (HCTCI)	2.025	0.88-4.63	0.09
Riesgo genético (ELN17)	1.593	0.79-3.17	0.18
Fluoroquinolonas profilácticas	0.611	0.33-1.13	0.12
Interacción entre profilaxis y cohortes	0.555	0.38-0.79	0.001

5.1.6. Incidencia anual de colonización y los microorganismos causales en los años siguientes a la implantación de la estrategia de control

La incidencia acumulada de colonización observada durante el año 2017 fue 54% (IC 95% 39-74), durante el año 2018, 33% (IC 95% 22-58); durante el año 2019, 39% (IC 95% 25-60) y durante el año 2020, 39% (IC 95% 25-60). Estos resultados se muestran en la figura 8. Por otro lado, el microorganismo colonizador más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* seguido de *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*.

Entre 5 a 18% de los pacientes fueron colonizados por más de un microorganismo. La frecuencia de cepas productoras de carbapenemasa varió entre el 18% en el año 2019 a 54% en el año 2018. En la tabla 7 se muestra la frecuencia de los microorganismos colonizadores separados por año y globalmente. El número de pacientes colonizados, así como la proporción de pacientes colonizados por más de un microorganismo y la proporción de cepas productoras de carbapenemasa se muestran en la tabla 8.

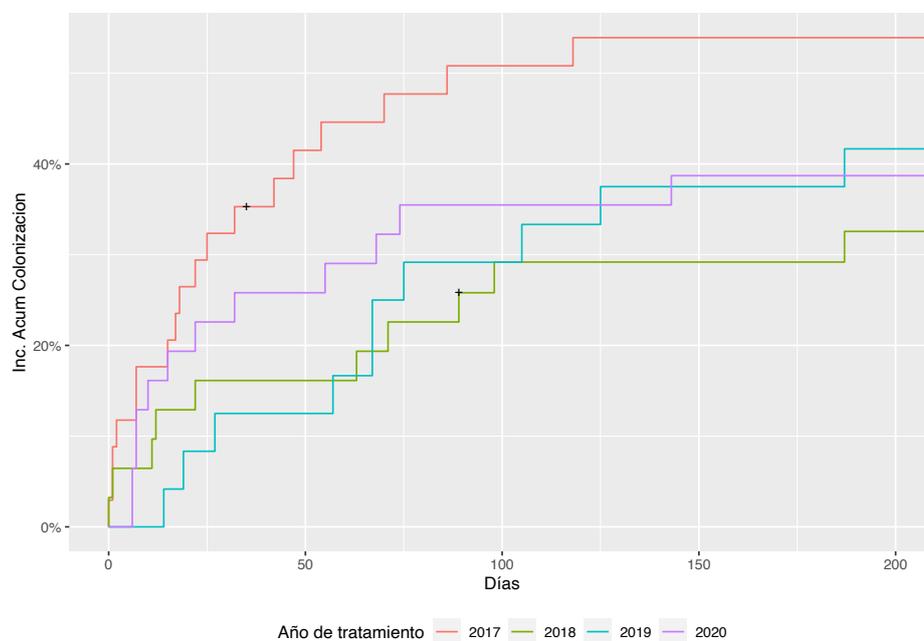


Figura 8. Incidencia acumulada de colonización presentada en cada año natural.

Tabla 7. Microorganismos causantes de colonización desglosados por año.

Microorganismo	2017	2018	2019	2020	Total
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	6	6	3	28
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3	0	3	9
<i>Escherichia coli</i>	1	2	2	3	8
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1	2	3	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	0	2	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	1	0	1
<i>Enterobacter kobei</i>	0	0	0	1	1
Total	19	13	11	15	58

Tabla 8. Frecuencia de pacientes colonizados cada año.

Año	Número de pacientes colonizados N (%)	Pacientes con >1 microorganismo colonizador N (%)	Cepas productoras de carbapenemasa N (%)
2017	18/33 (54)	1/18 (5)	6/19 (32)
2018	11/30 (37)	2/11 (18)	7/13 (54)
2019	10/24 (42)	1/10 (10)	2/11 (18)
2020	12/31 (39)	2/12 (17)	5/15 (33)

Impacto de la colonización sobre la supervivencia a largo plazo en los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva.

En el análisis de Cox considerando la colonización como un evento dependiente de tiempo, ésta no se asoció con mayor riesgo de muerte, HR 1.79 (95% CI 0.75-4.2), P=0.2.

Impacto de la estrategia de control sobre la supervivencia a largo plazo en los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva.

La población de este análisis está constituida por 185 pacientes, de los cuales 148 fueron sometidos a la estrategia de control. La edad mediana de estos últimos población fue 56 años (46-64), la tasa de TPH fue 39% y se redujo a 14% en el 24% de los pacientes mayores de 65 años.

24% (36/148) tenían una edad superior a 65 años. La tasa de TPH en el global de la población fue 39% y se redujo a 14% en el 24% de pacientes cuya edad fue superior a 65 años.

Con un seguimiento mediano en toda la población de 19 meses (RIC 6-40), la supervivencia mediana de toda la población fue 23.1 meses (IC 95% 17.1-36.1).

Cuando se analizó la supervivencia en función de la aplicación de la estrategia de control, la SG mediana en la cohorte 1 fue de 25 meses (IC 95% 4.6-NA) y en la cohorte 2 de 23.1 meses (IC 95% 17-59), $P=0.3$. Estos resultados se muestran en la figura 9.

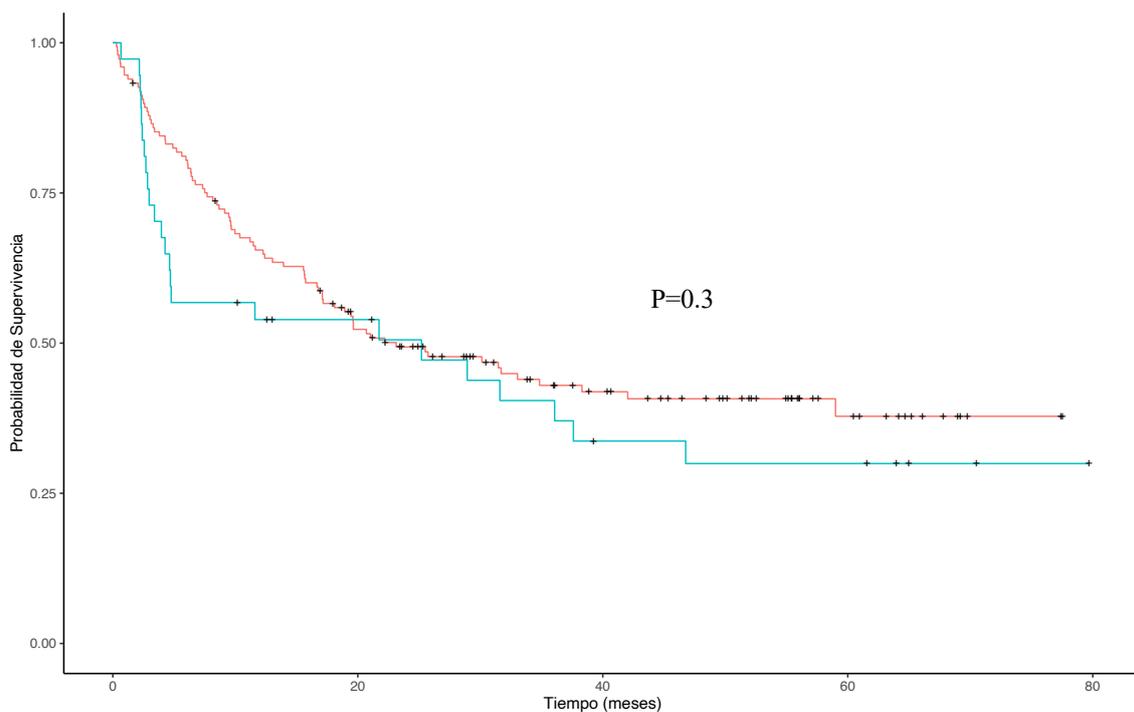


Figura 9. Supervivencia global en función de la aplicación de la estrategia de control de la infección. La línea verde corresponde a la cohorte 1. La línea roja corresponde a la cohorte 2.

5.2. Relevancia de las infecciones que ocurren en pacientes con leucemias agudas mieloides o síndromes mielodisplásicos que son tratados con agentes hipometilantes

5.2.1. Pacientes y tratamiento

Se identificaron 412 pacientes procedentes de 23 centros integrantes del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) que habían sido registrados en el RESMD entre el 21 de febrero de 2005 y el 18 de enero de 2021.

La mediana de edad fue 43 años (65-78). De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, el diagnóstico fue SMD en 79% de los pacientes (325/412), LAM en 15% (61/325) y LMMC en 6% (26/325).

Dentro de los SMD, el diagnóstico más frecuente fue SMD con exceso de blastos (SMD-EB) en 81% de los pacientes (263/325). Quince de los 61 pacientes diagnosticados de LAM tenían un porcentaje de blastos en MO igual o superior a 30%. En la tabla 9 se detalla la distribución de las categorías diagnósticas.

El riesgo citogenético al inicio del tratamiento fue favorable en 36% (149/412) de los pacientes, intermedio en 25% (102/412) y desfavorable o adverso en 37% (153/412). El cariotipo no se pudo obtener en 7 y 1 pacientes con diagnóstico de SMD y LAM, respectivamente. En la tabla 10 se muestra la distribución de las categorías de riesgo citogenético, así como las anomalías citogenéticas específicas en cada una de las categorías diagnósticas.

Tabla 9. Características basales de los pacientes (N=412).

	N o mediana	% o rango
Edad	73	65-78
Sexo		
Hombre	239	58
Mujer	173	42
Enfermedad secundaria	73	18
ECOG		
0-1	248	81
2	59	19
Porcentaje de blastos en médula ósea		
Global	10	6-16
AML	25	21-30
Diagnóstico OMS		
LAM	61	15
SMD		
SMD-U	10	2
SMD (SA)/SMD-DM	52	13
AREB	263	64
LMMC	26	6
Riesgo citogenético		
SMD		
Favorable	133	41
Intermedio	60	18
Adverso	125	38
Fallo	7	2
LMMC		
Favorable	16	62
Intermedio	3	11
Adverso	7	27
LAM		
Intermedio	39	64
Adverso	21	34
Fallo	1	2
IPSS-R		
Bueno	6	2
Intermedio	74	23
Alto	238	73
NA	7	2
Hb (g/dl)	9.1	8.2-10.2
Hb < 9	212	51
RAN (x10⁹/L)	1	0.5-2-3
ANC <0.5	116	28
Plaquetas (x10⁹/L)	53	28-102

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; OMS: Organización Mundial de la Salud; LAM: leucemia aguda mieloide; SMD-SU: síndrome mielodisplásico con displasia unilínea; SMD-SA: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillos; SMD-DM: síndrome mielodisplásico con displasia multilínea; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos-LMMC: leucemia mielomonocítica crónica. IPSS-R: sistema pronóstico internacional revisado. Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

	N	%
Trisomía 8		
Global		
Si	55	13
No	350	85
SMD		
Si	45	14
No	274	84
LAM		
Si	8	13
No	52	85
LMMC		
Sí	2	8
No	24	92
Del 17p/-17		
Global		
Si	20	5
No	384	93
SMD		
Sí	19	6
No	299	92
LAM		
Si	0	0
No	60	98
LMMC		
Sí	1	4
No	25	96
-7/del7q		
Global		
Si	89	22
No	315	76
SMD		
Si	74	23
No	244	75
LAM		
Si	12	20
No	48	79
CMML		
Si	3	12
No	23	88
-5/del5q		
Global		
Si	94	23
No	310	75
SMD		
Si	81	25
No	237	73
LAM		
Si	12	20
No	48	79
LMMC		
Si	1	4
No	25	96
Normal		
Global		
Si	147	36
No	257	62
SMD		
Si	110	34
No	208	64
LAM		
Si	26	43
No	34	56
LMMC		
Si	11	42
No	15	58

Tabla 10. Distribución de las anomalías genéticas en cada categoría diagnóstica; LA: leucemia aguda mieloide. SMD-SU: síndrome mielodisplásico; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica.

EL IPSS-R al inicio del tratamiento fue bajo en 2% de los pacientes (6/325). La razón para iniciar el tratamiento con AHM en estos pacientes fue un recuento de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$ en 5 pacientes y fibrosis de médula ósea grado 2-3 en 1 paciente. La mediana de supervivencia de estos pacientes fue 11.9 meses (0.7-20).

La mediana de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue 34 días (16-92). En conjunto, se administraron 4521 ciclos a 412 pacientes. El agente hipometilante más usado fue azacitidina, que se administró en 94% de los pacientes (387/412) a lo largo de 4375 ciclos. El esquema de administración de azacitidina más frecuente fue de 7 días consecutivos (3470/4375).

La mediana de ciclos administrados fue 6 (4-13), sin diferencias en función del tipo de AHM (azacitidina o decitabina). Veinticuatro por ciento de los pacientes (101/412) recibieron menos de 4 ciclos de tratamiento y 41% (167/412) menos de 6.

5.2.2. Incidencia de eventos infecciosos

Se registraron 512 eventos infecciosos (EIs). De ellos, 483 ocurrieron bajo el tratamiento hipometilante y 29 una vez que estos los AHM habían sido suspendidos definitivamente. La tasa de infección fue 1.2 por paciente y año. La incidencia acumulada de infección (IAI) siguió un patrón temporal, siendo posible distinguir 3 períodos con peculiares características epidemiológicas y diferente incidencia: un período precoz, que comprendió los ciclos 1 a 3, y se caracterizó por una IAI de al menos 20%; un período intermedio, que comprendió los ciclos 4 a 6, en el que la IAI decreció hasta un 10-15%; finalmente, un período tardío, que comprendió desde el sexto ciclo en adelante, con la menor IAI. El descenso en la incidencia de infección entre el período precoz y el

intermedio se acompañó de un incremento significativo del nivel de hemoglobina y del recuento absoluto de plaquetas, pero no del RAN.

Por otro lado, la razón entre el número infecciones grado 4 en relación con el número total de infecciones se mantuvo constante en torno al 10-20% en todos los períodos.

Estos resultados se muestran en la tabla 11. Finalmente, la incidencia acumulada de infección no disminuyó a excluir aquellos pacientes en los que la dosis había sido reducida, tal como se muestra en la tabla 12.

Tabla 11. Número total de infecciones e incidencia acumulada de infección en cada ciclo. Recuentos periféricos al inicio del ciclo. Tasa de infecciones grado 4 e infecciones que determinaron la suspensión del tratamiento. Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

	Período de tratamiento						
	Uno (ciclos 1-3)			Dos (ciclos 4-6)			Tres (>6 ciclo)
Número de ciclo	1	2	3	4	5	6	>6
Número de eventos infecciosos	124	88	65	45	35	29	97
Incidencia acumulada de infección	31	23	20	15	13	13	1-2
Infecciones grado 4 % * (N)	15 (18/124)	12 (11/88)	17 (11/65)	10 (12/45)	14 (5/35)	33 (9/29)	12 (12/97)
Hb (g/dl)	9.3 (8.3-10.3)			10 (8.8-11.8)			P <0.001
RAN (x10 ⁹ /L)	0.9 (0.4-2.1)			1.1 (0.5-2.2)			0.09
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	63 (30-127)			106 (45-181)			<0.001

Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Tabla 12. Número total de infecciones e incidencia acumulada de infección en cada ciclo excluyendo los pacientes cuya dosis se redujo en cualquier ciclo.

	Período de tratamiento						
	Uno (ciclos 1-3)			Dos (ciclos 4-6)			Tres (>6 ciclo)
Número de ciclo	1	2	3	4	5	6	>6
Número de eventos infecciosos	118	82	57	42	30	27	85
Incidencia acumulada de infección	31	23	18	15	12	12	<1%

En conjunto, las infecciones clínicamente documentadas fueron la categoría más frecuente de infección seguidas de la fiebre de origen desconocido, bacteriemias, infecciones virales y fúngicas.

Se identificaron 109 microorganismos en sangre, orina, secreciones respiratorias y exudados cutáneos. De ellos, 102 fueron bacterias. Las bacterias Gram negativas fueron las más frecuentes, con 64 aislamientos, de los que 28 fueron *E. coli*. La descripción completa de las categorías de infecciones, foco de infección y microorganismos aislados se presenta en las tablas 13-14 y 15.

Tabla 13. Categoría de infecciones de acuerdo con el período de tratamiento con agentes hipometilantes.

Número de ciclo	Infecciones documentadas sin bacteriemia	Fiebre de origen desconocido	Bacteriemias	Virales	Fúngica	Mixta
1-3	153/277 (55)	68/277 (25)	26/277 (10)	9/277 (3)	8/277 (3)	12/277 (4)
4-6	61/109 (56)	9/109 (8)	19/109 (17)	12/109 (11)	4/109 (4)	4/109 (4)
>6	59/97 (61)	14/97 (14)	9/97 (9)	9/97 (9)	4/97 (3)	2/97 (2)
P	0.8	0.004	0.1	0.01	0.9	0.6

Tabla 14. Foco de infección.

Lugar de la infección	N (%) 273 (100)	Sin documentación microbiológica	Con documentación microbiológica	Gram Positivos	Gram negativos
Respiratoria	148/273 (54)				
Alta	65	65	0	0	0
Baja con/sin neumonía	33 50	32 44	1 6	0 1	1 5
Piel	60/273 (22)	48	12	4	8
Tracto urinario	43/273 (16)	16	27	3	24
Otras	22/273 (8)	21	1	1	0

Tabla 15. Otros aislamientos microbiológicos.

Tipo de infección	N
Víricas	30
Virus influenza	11
Herpesviridae	10
Otros virus respiratorios	8
Virus de hepatitis B	1
Fúngicas	17
Candidiasis orofaríngea	12
Aspergilosis invasiva	4
Candidemia por <i>Candida Krusei</i>	1
Neumonía por <i>Pneumocistis jirovecii</i>	1

5.2.3. Bacterias Gram negativas multirresistentes

Se analizó la frecuencia de bacterias Gram negativas multirresistentes (BGNMR) en los cultivos de sangre y orina. Globalmente, la frecuencia de BGNMR fue 16% (8/50). No hubo diferencias significativas en la tasa de resistencia en función del uso de fluoroquinolonas profilácticas: (15% [6/40] BGNMR en ciclos con fluoroquinolonas frente a 20% [2/10] en ciclos sin fluoroquinolonas respectivamente, P=0.6).

5.2.4. Impacto de las infecciones sobre el consumo de recursos sanitarios

Durante el período de estudio hubo 320 hospitalizaciones en 201 pacientes. La causa más frecuente de hospitalización durante el tratamiento fue la infección, constituyendo el 98% de todas las hospitalizaciones. El RAN en el momento de la hospitalización fue $0.55 \times 10^9/L$. Otros motivos de hospitalización fueron: hemorragia en 5 pacientes, deterioro clínico más refractariedad plaquetaria en 1 paciente y recaída en 1 paciente. La duración de la estancia hospitalaria fue 9 días (5-13).

Los pacientes con infecciones durante los 4 primeros ciclos requirieron más transfusiones de concentrados de hematíes en cada ciclo en comparación con los pacientes sin

infecciones (8 [3-16] vs. 5 [1-12], $P=0.002$). En modelo de regresión lineal, tanto la hemoglobina (coeficiente -0.83 , IC 95% -0.91 a -0.74 , $P<0.001$) como la infección (coeficiente 1.43 , IC 95% 1.10 - 1.77 , $P<0.001$) influyeron significativamente en la carga transfusional.

Finalmente, 34% (31/92) de los pacientes con algún EI durante el período precoz desarrollaron también otro EI en el siguiente periodo, en comparación con 19% (28/152) de pacientes que no presentaron EIs en el primer período y sí lo presentaron en el siguiente, $P=0.01$. Aún más, de 19 bacteriemias que ocurrieron en ciclos administrados durante el período intermedio, fue posible identificar 14 EIs en ciclos previos.

5.2.5. Impacto de las infecciones sobre la adherencia al tratamiento antineoplásico previo

Durante la administración de los 4 primeros ciclos, 57% de los pacientes (95/167) que presentaron un EI experimentaron un retraso en la administración del siguiente ciclo. Por el contrario, este porcentaje se redujo a 39% (64/213) en ausencia de infección, $P=0.001$.

Curiosamente, las infecciones no se asociaron con reducciones de dosis en el siguiente ciclo, ya que 2% (4/167) y 2.8% (6/213) pacientes con y sin infecciones, respectivamente experimentaron reducciones de dosis, $P=1$.

El deterioro clínico secundario a la infección determinó la suspensión definitiva del tratamiento en 3.6% de los pacientes (15/412) entre el primer ciclo y el tercero. En otros 8 pacientes el tratamiento fue suspendido durante los ciclos 4 y 5 por este motivo.

5.2.6. Impacto de las infecciones en la duración del tratamiento hipometilante

La mediana de ciclos administrados a los pacientes que experimentaron algún tipo de infección durante los 4 primeros ciclos fue significativamente inferior en comparación con la mediana de ciclos administrados a los pacientes sin infecciones, (5 [3-8] vs. 8 [5-16], $P < 0.001$). Por otro lado, de entre los 101 pacientes que recibieron menos de 4 ciclos, la infección fue la causa de la suspensión definitiva del tratamiento o incluso de muerte en 40% (40/101). La categoría de riesgo citogenético, la categoría diagnóstica, la proporción de blastos en médula ósea (MO), la hemoglobina, el RAN o el recuento de plaquetas no se asociaron con el hecho de recibir menos de 4 ciclos. El ECOG también se asoció con el número de ciclos recibidos, de manera que el 39% y 24% pacientes con ECOG igual o mayor de 2 y ECOG menor de 2 respectivamente, recibieron menos de 4 ciclos, $P = 0.02$.

5.2.7. Infecciones y respuesta al tratamiento

De los 412 pacientes, 49% (202) fueron evaluados como respondedores. Cuarenta y dos por ciento de pacientes respondedores (84/202) presentaron EIs en los 4 primeros ciclos en comparación con 56% (119/210) pacientes no respondedores que sí presentaron infecciones, $P = 0.002$. Ni el cariotipo, ni la clasificación diagnóstica ni el porcentaje de blastos en MO se asociaron a respuesta.

5.2.8. Factores relacionados con infección durante los primeros cuatro ciclos de tratamiento hipometilante

En las comparaciones univariantes, una proporción de blastos en MO igual o superior a 20%, la categoría citogenética desfavorable y un bajo RAN se asociaron con el desarrollo

de Els. Por el contrario, un niveles de hemoglobina y plaquetas altos se asociaron con menor frecuencia de infecciones.

El uso de fluoroquinolonas se asoció con el RAN al inicio de cada ciclo. Así, en aquellos ciclos en los que se indicaron fluoroquinolonas, el RAN medio fue $0.5 \times 10^9/L$ (0.2-1.2) mientras que en los ciclos en los que no se indicaron fue $1.2 \times 10^9/L$ (0.6-2.3), $P < 0.001$. La combinación de RAN por debajo de $0.5 \times 10^9/L$ y no indicación de fluoroquinolonas se asoció significativamente con el desarrollo de Els durante los primeros 4 ciclos de tratamiento ($P=0.03$).

En el análisis multivariante, un porcentaje de blastos en MO por encima de 20% (HR 1.57 [95% CI=1.19-2.01], $P < 0.001$) y la categoría citogenética desfavorable (HR 1.7 [95% CI=1.35-2.14], $P < 0.001$) se asociaron con mayor riesgo de infección. Por el contrario, un nivel de hemoglobina superior a 9 g/dl (HR 0.65 [95% CI=0.51-0.82], $P < 0.001$) y un recuento más alto de plaquetas (HR 0.997 [95% CI=0.996-0.998], se asociaron con protección frente a la infección de forma significativa. Los resultados fueron similares cuando el nivel de hemoglobina y el porcentaje de blastos en MO se analizaron como variables continuas en lugar de categóricas (HR 1.02 (95% CI=1.008-1.027), $P < 0.001$ y HR (0.81 95% CI 0.77-0.86), $P < 0.001$, respectivamente).

En lo que respecta al recuento absoluto de neutrófilos o el uso de fluoroquinolonas, ninguna de estas 2 variables por sí solas se asociaron a infección. Sin embargo, la combinación de un RAN inferior a $0.5 \times 10^9/L$ y ausencia de fluoroquinolonas, incrementó de forma significativa el riesgo de infección (HR 1.6, [95% CI = 1.12-2.34], $P=0.01$).

Cuando este análisis se repitió considerando no los 4, sino los 6 primeros ciclos, los resultados fueron similares.

La tabla 16 muestra los resultados del análisis uni y multivariante de infección en los 4 primeros ciclos de tratamiento. La tabla 17 muestra los resultados del análisis uni y multivariante de infección en los 6 primeros ciclos de tratamiento.

Tabla 16. Análisis uni y multivariante de factores asociados a infección durante los 4 primeros ciclos (N=412, 308 episodios infecciosos).

	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	Infección si	Infección no	P	OR (IC 95%)	P
Edad (mediana, RIC)	77 (69-784)	77 (69-78)	0.28		
Sexo , N (%)					
Hombre	176/835 (21)	659/835 (79)	0.82		
Mujer	132/608 (22)	476/608 (78)			
≥20% blastos MO					
Si	65/209 (31)	144/209 (69)	<0.001	1.57*	<0.001
No	239/1222 (20)	98/1222 (80)		(1.19-2.01)	
Riesgo citogenético					
Bueno/intermedio	155/900 (17)	745/900 (83)	<0.0001	1.7 (1.35-2.14)	0.001
adverso	146/514 (28)	368/514 (72)			
NA	7/29 (24)	22/29 (76)			
Hb	9 (8.2-9.7)	9.5 (8.5-10.6)	<0.0001	0.65 (0.51-0.82) [#]	<0.001
Recuento de plaquetas	53 (25-109)	76 (34-143)	<0.0001	0.997 (0.996-0.998)	0.01
IPSS-R (en SMD)					
<3.5	1/12 (8)	11/12 (92)	0.37		
3.5-4.5	45/265 (17)	220/265 (83)			
>4.5	174/829 (21)	655/829 (79)			
NA	6/27 (22)	21/27 (78)			
Tipo de AHM					
Azacitidina	288/1352 (21)	1064/1352 (79)	0.98		
Decitabina	20/91 (20)	71/91 (106)			
RAN	0.66 (0.24-1.8)	1.00 (0.49-2.18)	<0.0001	0.98 (0.95- 1.01)	0.3
RAN <0.5x10⁹/L					
FQ si	78/225 (35)	147/225 (65)	0.03	1.62 (1.12-2.34)	0.01
FQ no	44/180 (24)	136/180 (76)			

OMS: Organización Mundial de la salud; LAM: leucemia aguda mieloide; SMD: síndrome mielodisplásico; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; IPSS-R: sistema pronóstico internacional revisado. AHM: agentes hipometilantes; Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; FQ fluoroquinolonas; MO: médula ósea, *punto de corte 20%, #punto de corte 9 g/dl.

Tabla 17. Análisis uni y multivariante de factores asociados a infección durante los 6 primeros ciclos (N=412, 308 episodios infecciosos).

	Análisis univariante			Análisis univariante	
	Infección si	Infección no	P	OR (IC 95%)	P
Edad (mediana, RIC)	73 (65-79)	73 (65-78)	0.87		
Sexo , N (%)					
Hombre	227/1151 (20)	924/1151 (81)	0.97		
Mujer	159/823 (19)	664/823 (81)			
Blastos MO ≥20%					
Si	85/295 (29)	210/295 (71)	<0.001	1.51* (1.19-1.92)	0.001
No	301/1679 (18)	1378/1679 (82)			
Riesgo citogenético					
Bueno/intermedio	195/1233 (16)	1038/1233 (84)	<0.001	1.55 (1.25-1.92)	<0.001
adverso	181/700 (26)	519/700 (74)			
NA	10/41 (24)	31/41 (86)			
Hb	9 (8.2-9.9)	9.7 (8.7-11.1)	<0.001	0.68 (0.55-0.84) [#]	<0.001
Recuento plaquetas	57 (27-122)	85 (37-158)	<0.001	0.998 (0.997-0.999)	0.016
IPSS-R (en SMD)					
<3.5	1/14 (7)	13/14 (93)	0.28		
3.5-4.5	58/368 (16)	310/368 (84)			
>4.5	215/1127 (19)	912/1127 (81)			
NA	9/39 (23)	30/39 (77)			
Tipo de AHM					
Azacitidina	362/1852 (20)	1490/1852 (80)	1		
Decitabina	24/122 (20)	98/122 (80)			
RAN	0.66 (0.24-1.7)	1.06 (0.5-2.2)	<0.001	0.98 (0.95- 1.01)	0.3
RAN <0.5x10⁹/L					
FQ si	89/294	206/294	0.09	1.49 (1.05-2.11)	0.02
FQ no	54/299	175/299			

OMS: Organización Mundial de la salud; LAM: leucemia aguda mieloide; SMD: síndrome mielodisplásico; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; IPSS-R: sistema pronóstico internacional revisado. AHM: agentes hipometilante; Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; FA fluoroquinolonas; MO: médula ósea, *punto de corte 20%, #punto de corte 9 g/dl.

5.2.9. Supervivencia global

En el conjunto de la población, la mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue 17 meses (9-34) y 12.5 meses (7-24) desde el inicio de tratamiento.

Se contabilizaron 311 muertes. La infección fue la principal causa de muerte en el 18% de los pacientes (55/412). De esta muertes, el 45% (25/55) ocurrieron en los primeros 3 ciclos, 32% (18/55) entre los ciclos 4 a 6 y 22% (12/55) después del sexto ciclo.

Las causas de muerte no infecciosa fueron progresión en 64% de los pacientes (202/412), hemorragia en 3% (8/412) y toxicidad durante otros tratamientos administrados después de los AHM en 15% (45/412).

Para evaluar el impacto de las infecciones sobre la SG, se evaluó mediante análisis univariante la relación entre supervivencia y otras variables cuyo valor pronóstico ha sido establecido en series amplias de pacientes^{1,47,48}. En este análisis, un ECOG mayor de 1 (HR= 1.3, IC: 0.99-1.9, P=0.054), una proporción de blastos en MO igual o superior a 30% (HR=2.3, IC: 1.34,P=0.003), una citogenética desfavorable (HR=1.86, 95% IC: 1.49-2.3, P<0.0001), un nivel de hemoglobina por debajo de 9 g/dl (HR=1.25, 95% CI: 1.004-1.6, P=0.045) y una cifra plaquetas por debajo de $50 \times 10^9/L$ (HR=1.49, 95% CI: 1.2-1.9, P<0.001), se asociaron con menor supervivencia, tal como se muestra en la figura 10. La ocurrencia de alguna infección durante los primeros 4 ciclos de tratamiento también se asoció a menor supervivencia, tal como se muestra en la figura 11 . Por el contrario, la edad, proporción de blastos en MO igual o superior a 20% o RAN inferior a 0.5 ó $0.8 \times 10^9/L$ no se asociaron con supervivencia. Estos resultados se muestran en la figura 12.

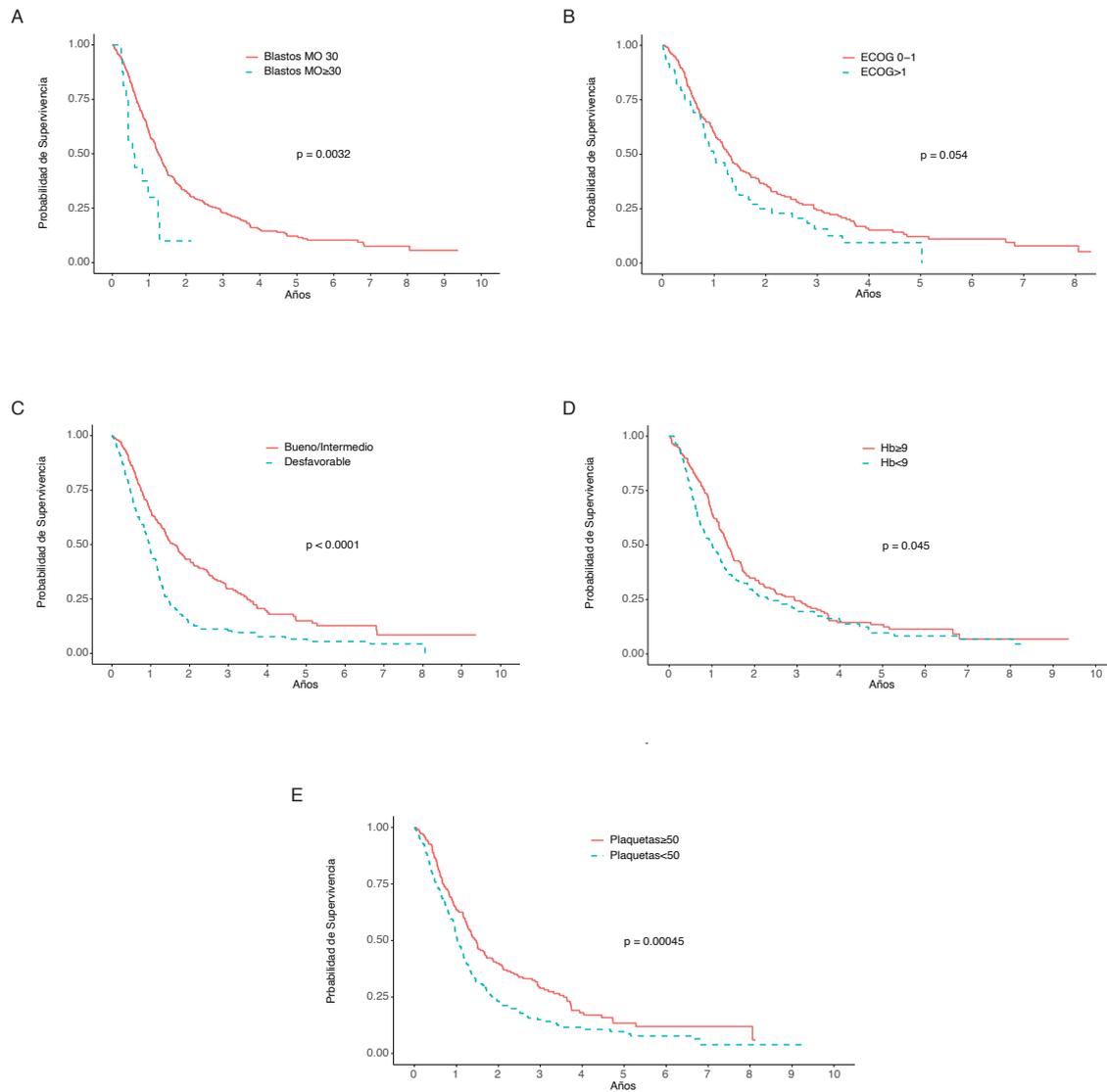


Figura 10. Análisis univariante de supervivencia global. A) Comparación univariante en función del porcentaje de blastos en médula ósea. B) Comparación univariante en función de ECOG. C) Comparación univariante en función del grupo de riesgo citogenético. D) Comparación univariante en función del nivel de hemoglobina. E) Comparación univariante en función del recuento de plaquetas menor o mayor de 50 x10⁹/L. MO: médula ósea; ECOG: escala de estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group. Hb: hemoglobina.

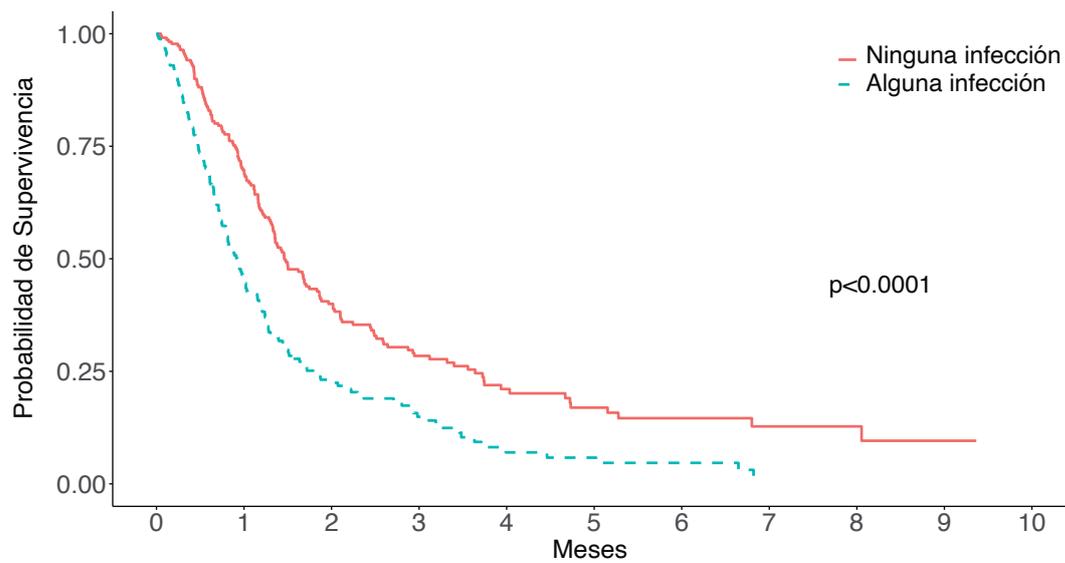


Figura 11. Análisis univariante de supervivencia global. Comparación univariante de supervivencia en la población de pacientes en función de si experimentaron alguna infección en el transcurso de los 4 primeros ciclos.

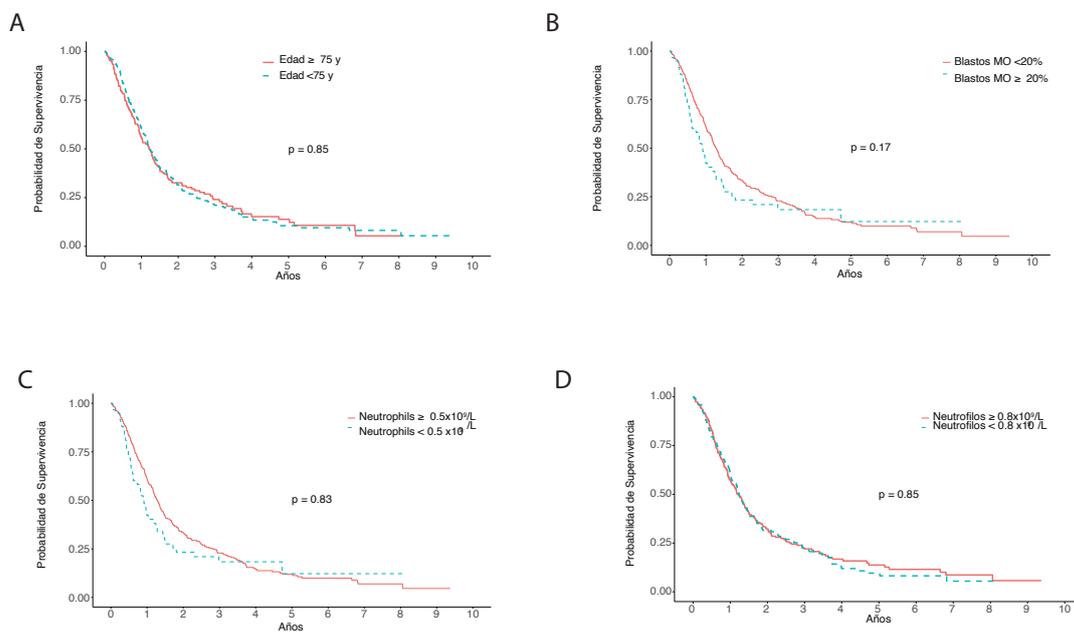


Figura 12. Análisis univariante de supervivencia global. A) Comparación univariante en función de la edad igual o superior de 74 años o inferior a 75 años. B) Comparación univariante en porcentaje de blastos en médula ósea inferior o igual o superior a 20. C) Comparación univariante en función del recuento absoluto de neutrófilos igual o superior o inferior a $0.5 \times 10^9/L$. D) Comparación univariante en función del recuento absoluto de neutrófilos igual o superior o inferior a $0.8 \times 10^9/L$. MO: médula ósea.

En un análisis de landmark realizado en aquellos pacientes que sobrevivieron 6 meses o más desde el inicio del tratamiento, no se encontraron diferencias significativas de supervivencia entre aquellos pacientes que recibieron 4 o menos de 4 ciclos de tratamiento y los que recibieron más, (HR=1.01, 95% CI:0.66-1.56, P=0.95). Este resultado se muestra en la figura 13.

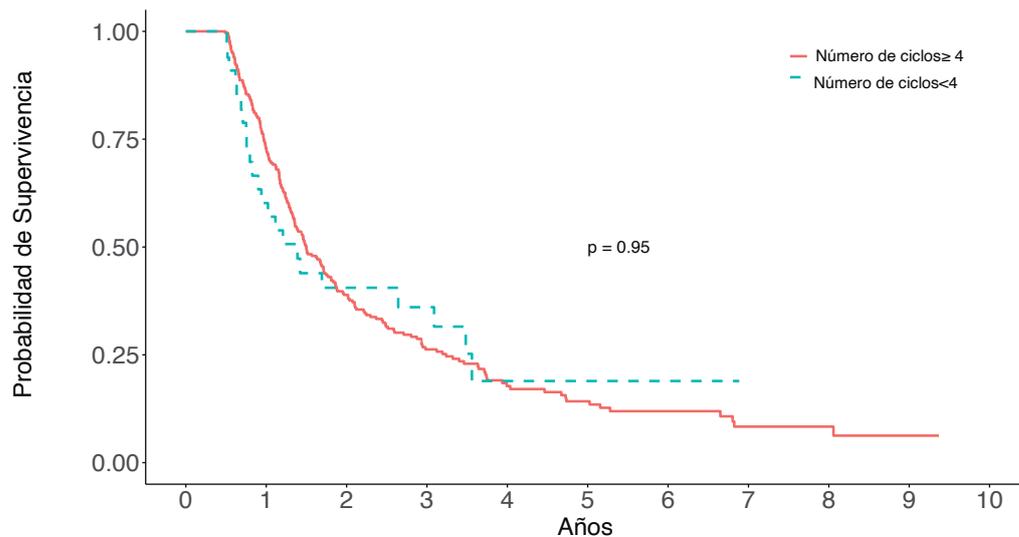


Figura 13. Análisis landmark de supervivencia global en pacientes que sobrevivieron 6 meses o más desde el inicio del tratamiento. Comparación univariante en función del número de ciclos recibido.

En el análisis multivariante, las variables asociadas a menor supervivencia fueron una proporción de blastos por encima de 30% (HR=2.13 [1.14-3.96], P=0.01), presencia de citogenética desfavorable (HR=1.70 [1.30-2.24], P<0.001), recuento de plaquetas por debajo de 50 x10⁹/L (HR= 1.69 [1.3-2.2], P<0.001), y haber padecido cualquier infección durante los primeros 4 ciclos de tratamiento (HR=1.43 [1.09-1.88], P=0.01). El resultado detallado del análisis multivariante se muestra en la tabla 18.

Tabla 18 Análisis uni y multivariante de supervivencia global.

	Univariante		Multivariante	
	SG mediana (días)	P	OR (95% CI)	P
Edad				
≥75	441	0.85		
<75	452			
ECOG				
0-1	468	0.054		
≥ 2	362			
Blastos en médula ósea (%)				
<30	459	0.003	2.13 (1.14-3.96)	0.01
≥30	211			
Blastos en médula ósea (%)				
<20	468	0.17		
≥20	333			
Categoría citogenética				
Buena o intermedia	592	<0.0001	1.7 (1.30-2.24)	<0.001
Adversa	354			
Hb				
≥ 9 g/dl	496	0.045		
< 9 g/dl	366			
RAN				
> 0.8 G/L	441	0.85		
≤ 0.8 G/L	453			
> 0.5 G/L	459	0.83		
≤ 0.5 G/L	441			
Plaquetas				
≥ 50 G/L	538	<0.001	1.69 (1.3-2.2)	<0.001
< 50 G/L	373			
Infección en los 4 primeros ciclos				
No	534	<0.0001	1.43 (1.09-1.88)	0.01
Sí	342			

SG: supervivencia global ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. OMS: Organización Mundial de la Salud. LAM: leucemia aguda mieloide; SMD: síndrome mielodisplásico LMMC: leucemia mielomonocítica crónica. IPSS-R: sistema pronóstico internacional revisado. Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Por último, teniendo en cuenta que el manejo de la infección pudo cambiar a lo largo del período de estudio, se repitió el análisis multivariante en los 379 pacientes tratados a partir del año 2011, año en que se publicaron las guías actuales para el manejo de la infección de pacientes neutropénicos¹¹. En este nuevo análisis, haber desarrollado cualquier infección durante los 4 primeros ciclos de tratamiento continuó asociándose de forma significativa con menor supervivencia. En la tabla 19 se muestra el resultado detallado de este análisis.

Tabla 19. Análisis uni y multivariante de supervivencia global en la cohorte de pacientes tratada después de 2011.

	Univariante		Multivariante	
	SG mediana (días)	P	OR (95% CI)	P
Edad				
≥75	441	0.95		
<75	452			
ECOG				
0-1	448	0.04		
≥ 2	373			
Blastos en médula ósea (%)				
<30	456	0.003	2.16 (1.15-4)	0.015
≥30	211			
Blastos en médula ósea (%)				
<20	470	0.33		
≥20	346			
Citogenética				
Buena o intermedia	592	<0.0001	1.74 (1.3-2.3)	0.0001
Adversa	359			
Hb				
≥ 9 g/dl	494	0.13		
< 9 g/dl	373			
RAN				
> 0.8 G/L	428	0.66		
≤ 0.8 G/L	456			
> 0.5 G/L	441	0.81		
≤ 0.5 G/L	452			
Plaquetas				
≥ 50 G/L	547	0.0002	1.67 (1.26-2.2)	0.0002
< 50 G/L	340			
Infección en los 4 primeros ciclos				
No	547	<0.0001	1.61 (1.2-2.1)	0.001
Sí	346			

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. OMS: Organización Mundial de la Salud. LAM: leucemia aguda mieloide; SMD: síndrome mielodisplásico LMMC: leucemia mielomonocítica crónica. IPSS-R: sistema pronóstico internacional revisado. Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

6. Discusión

En el presente trabajo se ha abordado la problemática de las infecciones que ocurren en pacientes con neoplasias mieloides agresivas, tanto desde la perspectiva de aquellas que ocurren en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva como las que ocurren en pacientes que reciben agentes hipometilantes, cuya intensidad es menor. Hemos comprobado que, sea cual sea la intensidad del tratamiento, las infecciones incrementan el riesgo de muerte independientemente de otros factores y en consecuencia, reducen las probabilidades de éxito del tratamiento antineoplásico.

En los pacientes que reciben quimioterapia intensiva, la irrupción de bacterias multirresistentes se inicia con la colonización del tracto digestivo desde donde tiene lugar la traslocación bacteriana y las infecciones sistémicas. La aplicación de una estrategia global, esto es, de un paquete de medidas ha permitido reducir la mortalidad infecciosa secundaria a las infecciones por estas cepas.

6.1. Infecciones que ocurren en pacientes con leucemias agudas mieloides o síndromes mielodisplásicos que reciben quimioterapia intensiva

El análisis de 37 pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloide, sometidos a quimioterapia intensiva en el Hospital Universitario Central de Asturias, reveló que casi el 30% de los pacientes había fallecido por complicaciones infecciosas. Aún más, la mitad de estas infecciones habían sido producidas por bacterias Gram negativas multirresistentes para las que la terapia empírica aplicada al inicio de la neutropenia febril había sido ineficaz. Estos resultados se encuadran en un centro con alta prevalencia de Cepas Gram negativas multirresistentes^{49,50} y coinciden plenamente con los reportados por otros centros. Así, García-Vidal, Martínez-Vidal y colaboradores analizaron las bacteriemias de pacientes con neutropenia febril de alto riesgo en un solo

centro a lo largo de 11 años, encontrando que el tratamiento empírico había sido inadecuado cuando los microorganismos causales eran bacterias Gram negativas multirresistentes en comparación con 24% de tratamientos inadecuados en caso de cepas sensibles^{24,51}. La proporción de tratamientos inadecuados se elevó al 90% en los casos de bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* MDR. La consecuencia de la ineficacia del tratamiento fue el incremento en la mortalidad, especialmente en el caso de que las cepas infectantes hubieran sido *Pseudomonas aeruginosa*^{24,51} o *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa. En estos casos, la mortalidad ascendió a 48% y 70%, respectivamente⁵².

Curiosamente, en la población del presente estudio, la mitad de estas muertes había ocurrido en la fase de consolidación. Ateniéndonos al concepto tradicional de que el riesgo de infección se reduce una vez que los pacientes han alcanzado la remisión completa y consiguen una hematopoyesis normal, esta temporalidad fue inesperada. Sin embargo, este cambio epidemiológico también había sido observado también por otros autores^{53,54}. Así, en un estudio retrospectivo realizado sobre 293 pacientes con leucemia aguda pertenecientes a 9 hospitales de Italia, Cattaneo y colaboradores encontraron que las bacteriemias causadas por bacterias Gram negativas habían sido más frecuentes durante los ciclos de consolidación en comparación con los de inducción (OR 2.5, IC 95% 1.7-3.9, $p < 0.0001$). Además, el estado de remisión se asoció a mayor riesgo de bacteriemias por Gram negativos en el análisis multivariante (OR 1.8, IC 95% 1.2-2.8, $p = 0.003$)⁵³. Por su parte, Saini y colaboradores realizaron un seguimiento ambulatorio tras administrar consolidación a 196 pacientes bajo un régimen de profilaxis antimicrobiana consistente en ciprofloxacino, amoxicilina y fluconazol⁵⁴. Por un lado, los autores observaron una mayor incidencia de bacteriemias en la

consolidación 2 en comparación con la consolidación 1. Por otro, si bien la frecuencia de bacteriemia por bacterias Gram positivas fue globalmente superior a las producidas por cepas Gram negativas, la frecuencia de aislamientos de *E. coli* fue significativamente más alta en la consolidación 2 respecto a la 1. Por último, todas las cepas de *E. coli* aisladas en la consolidación 2 fueron resistentes a ciprofloxacino.

Todos estos hallazgos sugieren que a lo largo de los ciclos de quimioterapia se produce una selección de patógenos que marcará la epidemiología de las infecciones posteriores. En este sentido, elaboramos como hipótesis de trabajo que durante la inducción a la remisión podía tener lugar una colonización del tracto intestinal por cepas de bacterias Gram negativas multirresistentes. La colonización por estas cepas es un fenómeno conocido⁵⁵ en el que participan varios factores, entre los que se encuentran la exposición previa a antibacterianos de amplio espectro, incluyendo las fluoroquinolonas profilácticas y la hospitalización prolongada^{23,56}. Una vez ocurrida la colonización, durante la fase neutropénica de los ciclos de consolidación, la disrupción de la mucosa intestinal favorecería la traslocación bacteriana y el desarrollo de infecciones sistémicas. Para probar que este fenómeno operaba en la población que constituyó nuestro estudio, se decidió realizar cultivos de vigilancia sistemáticos a todos los pacientes con leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos que recibían tratamiento quimioterápico intensivo. Los cultivos se iniciaban el primer día del ingreso y se mantenían con frecuencia semanal hasta el alta hospitalaria²⁷. Esta estrategia también había sido aplicada durante la inducción²⁷ por Ballo y colaboradores, pero a diferencia de ellos, en la población de nuestro estudio la vigilancia no se limitó al período de inducción, sino que se prolongó durante todos los ciclos de quimioterapia intensiva.

En efecto, se comprobó que más de la mitad de los pacientes se colonizaban por cepas resistentes a lo largo del tratamiento. Si bien es cierto que la mayor parte de las colonizaciones ocurrían en los 2 primeros ciclos de quimioterapia, el fenómeno tenía lugar de forma continua hasta el final del tratamiento quimioterápico, lo que apoyaba la realización de cultivos de vigilancia en todos los ciclos y no solo en la inducción.

En nuestro estudio, los cultivos de vigilancia se insertaron dentro de un paquete de medidas que consistió en la instauración de precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados por BGNMR, la aplicación de terapia antimicrobiana adaptada al estado de portador una vez que tenía lugar la neutropenia febril y la administración de fluoroquinolonas profilácticas.

El resultado de aplicar precauciones de contacto en los pacientes colonizados fue la disminución en la aparición de nuevas colonizaciones e infecciones por bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasa. Este resultado concuerda con observaciones similares realizadas en otras unidades de pacientes hematológicos⁵² y se explica por el hecho de que la diseminación de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa se produce por transmisión cruzada en entornos hospitalarios⁵⁷. Una vez más, la vigilancia del estado de portador mantenida a lo largo de todo el tratamiento favoreció la detección de estas cepas más allá de la inducción, contribuyendo a reducir la transmisión cruzada mediante el uso de precauciones de contacto.

La tercera medida de la estrategia de control fue la adecuación de la terapia antimicrobiana en el momento de la neutropenia febril de acuerdo con el estado de portador. Esta medida se fundamenta en la observación de que en pacientes colonizados por bacterias Gram negativas multirresistentes, la ruptura de la barrera mucosa inducida por la quimioterapia facilita la traslocación bacteriana y el desarrollo

de bacteriemia, generalmente por el microorganismo colonizador²⁹ y de que los pacientes con leucemias agudas mieloides son los que más riesgo tienen de desarrollar bacteriemias en el momento de la neutropenia febril⁵². La adecuación del tratamiento empírico utilizando antibacterianos con actividad frente a las cepas colonizadoras en el 86% de los pacientes colonizados, junto con el resto de las medidas pudo contribuir a la reducción en la mortalidad infecciosa observada en la cohorte 2.

Por último, se debe señalar que el uso sistemático de fluoroquinolonas profilácticas no se asoció a un incremento global en la incidencia de cepas resistentes. Al contrario, en un análisis multivariante en el que se incluyó la interacción entre profilaxis y la estrategia de control, la profilaxis redujo en un 45% el riesgo de muerte. Este hecho se explica por varios motivos: por un lado, en la cohorte 2 en la que el 90% de los pacientes recibieron profilaxis durante los ciclos consolidación, se redujo la incidencia global de infecciones por bacterias Gram negativas. Por otro lado, durante la aplicación de la estrategia de control, se produjo una redistribución de las cepas resistentes dentro de las mismas especies. Así por ejemplo, la frecuencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta lactamasa se incrementó, mientras que la de las cepas productoras de carbapenemasa se redujo.

Estos resultados se encuadran en la percepción general de que el incremento de la mortalidad de las infecciones producidas bacterias Gram negativas resistentes se produce a expensas de cepas productoras de carbapenemasa y *Pseudomonas aeruginosa* MDR y XDR, pero no de cepas que exhiben otros mecanismos de resistencia. Siguiendo esta línea, se deduce que si se reduce la incidencia de estas cepas también lo hará la mortalidad infecciosa, como de hecho ocurrió en la cohorte 2.

Al igual que nosotros, otros autores han encontrado motivos adicionales para no abandonar el uso de fluoroquinolonas profilácticas. En un estudio prospectivo realizado en un departamento de hematología, Reuter y colaboradores evaluaron el impacto de la discontinuación de fluoroquinolonas sobre la incidencia de fiebre y mortalidad infecciosa de los pacientes⁵⁸. Si bien es cierto que en el periodo en que aún se indicaba profilaxis todas las cepas de *E.coli* recuperadas en los hemocultivos resultaron resistentes a levofloxacin, la mortalidad infecciosa fue 2.9%. Por el contrario, el periodo de discontinuación tuvo que ser interrumpido debido al incremento significativo en la incidencia de bacteriemias por Gram negativos (hasta 44%) y en mortalidad infecciosa (hasta 33%).

A pesar de que los resultados presentados apoyan el uso de profilaxis con fluoroquinolonas, es un hecho que un buen número de centros en España han abandonado su uso. Aún más, algunas sociedades recomiendan realizar una evaluación individualizada de los riesgos y beneficios antes de indicar profilaxis con fluoroquinolonas e incluso las desaconsejan cuando la tasa de resistencia en el centro es igual o superior al 20%⁵⁹. Sorprendentemente, esta recomendación no se sustenta en una evidencia clínica de primer nivel, esto es, en un ensayo clínico aleatorizado. Por otro lado, existe una creciente alarma acerca de otros efectos adversos de esta familia de drogas, entre los que se incluyen la toxicidad musculoesquelética y alargamiento del intervalo QT. Este último efecto adverso es especialmente preocupante en oncohematología, pues se potencia con el uso de una gran número de medicamentos utilizados para el tratamiento de pacientes oncohematológicos, como por ejemplo el trióxido de arsénico, la midostaurina, voriconazol y posaconazol. Tal alarma se ha reflejado en las directrices de la Comisión Europea de Farmacovigilancia, que

recomienda restringir el uso de esta familia de drogas⁶⁰. A la vista de lo expuesto se podría decir que existe una paradoja con respecto al uso de las fluorquinolonas profilácticas. Por un lado, la evidencia de primer nivel sustenta su indicación. Por otra, sus efectos adversos, incluyendo su capacidad para inducir resistencias, la desaconsejan.

Curiosamente, esta incertidumbre sobre los beneficios y problemas asociados al uso de profilaxis no se ha acompañado de avances en el descubrimiento de otras drogas por las que pudieran ser sustituidas. Aún más, ninguno de los antibióticos disponibles ha demostrado ser útil en la prevención de la neutropenia febril de alto riesgo. Así, las cefalosporinas de tercera generación se asociaron a una incidencia de neutropenia febril del 85% en población hematológica, siendo un 40% debida a bacterias Gram negativas⁶¹. Adicionalmente, la falta de eficacia de la mayoría de ellas frente a *Pseudomonas aeruginosa* y la posibilidad de infecciones de brecha por este germen limitan su aplicación. Por su parte, el uso de cotrimoxazol se abandonó por su mielotoxicidad y su ausencia de actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*⁶². Finalmente, los antibióticos no absorbibles carecen de efecto sistémico y fueron descartados hace décadas.

Con todo ello, resulta evidencia la necesidad de encontrar un antibiótico igual de eficaz que las quinolonas pero con mejor perfil de toxicidad. Esta es la razón por la que desde la Unidad de Leucemias Agudas del HUCA se ha promovido un ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de fosfomicina frente a ciprofloxacino en la prevención de la neutropenia febril en pacientes con alto riesgo de neutropenia febril. Este ensayo clínico está llevándose a cabo en el ámbito nacional.

Una vez comprobada la utilidad de la estrategia de control, ésta fue implantada de forma definitiva en la unidad de leucemias agudas del HUCA. Con ello, la frecuencia de colonización anual se redujo pero no se anuló por completo. Este hallazgo es lógico, pues la colonización es fruto de varios factores inmodificables entre los que se encuentran la propia profilaxis con fluoroquinolonas como antes se ha mencionado, pero también la hospitalización prolongada, el uso de otros antibacterianos de amplio espectro, y la quimioterapia intensiva. A pesar de todo, el hecho de que la colonización no se asocie a menor supervivencia demuestra que el conjunto de medidas aplicadas en los pacientes colonizados ha evitado la mortalidad infecciosa de los mismos.

El análisis de supervivencia tras un seguimiento más prolongado demuestra que, si bien no hay cambios significativos en la supervivencia global de los pacientes, la mortalidad inicial es claramente menor en la población sometida a las medidas de control de la infección. Las curvas de supervivencia de la población con y sin medidas de control de la infección confluyen a los 20 meses desde el diagnóstico. Este momento posiblemente se corresponde con el momento en el que ocurrieron la mayor parte de las recaídas leucémicas. Es sabido que la recaída en una leucemia aguda es un evento fatal del que sólo pueden ser rescatables un 20% de los pacientes siempre y cuando sean sometidos a un trasplante alogénico. Teniendo en cuenta que una cuarta parte de los pacientes tenían una edad igual o superior a 65 años, y sólo una minoría de ellos pudieron ser sometidos a un trasplante, se entiende que la mayor parte sobrevivieron a la recaída. Estos datos señalan la imperiosa necesidad de mejorar la eficacia del tratamiento antileucémico, que hoy por hoy continúa basándose en la aplicación de quimioterapia intensiva y trasplante de progenitores.

La principal limitación de este estudio es el bajo número de pacientes incluido y su naturaleza unicéntrica, que redujo el poder estadístico de los resultados e impide su generalización. Sin embargo, la epidemiología de nuestro centro, la tasa de colonización durante la inducción y la tendencia en la tasa de mortalidad es similar a la reportada en estudios previos^{27,51}. Por otro lado, a pesar de todas estas limitaciones, éste es el primer estudio en mostrar de forma detallada el proceso de colonización en una población homogénea de pacientes con leucemia aguda mieloide tratados con quimioterapia intensiva y en demostrar que es factible realizar cultivos de vigilancia para el manejo de la infección por bacterias Gram negativas multirresistentes.

6.2. Infecciones en pacientes que reciben tratamiento con agentes hipometilantes

El análisis de una cohorte de 412 pacientes diagnosticados de neoplasias mieloides de alto riesgo tratados con agentes hipometilantes reveló que la incidencia de eventos infecciosos es mayor que la reportada en los ensayos clínicos pivotaes a partir de los cuales se autorizó el uso de estos fármacos^{42,43}. Así, frente 0.6 infecciones/paciente y año de exposición en el ensayo AZA-MDS-001, en la presente serie constituida en su mayoría por pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, la tasa fue 1.2. Esta toxicidad no sólo fue causa de importante morbilidad, también limitó la adherencia al tratamiento antineoplásico y lo que es más importante, redujo la supervivencia de los pacientes.

Los ensayos clínicos pivotaes presentaban a los agentes hipometilantes como fármacos con una toxicidad infecciosa reducida. Ciertamente, la incidencia de neutropenia febril en el ensayo AZA-MDS-001 y AML-001 fue inferior en el brazo de azacitidina que en los brazos de quimioterapia intensiva y dosis bajas de citarabina^{8,9}. Sin embargo, no es

menos cierto que la frecuencia de neumonía en los pacientes que fueron tratados con azacitidina fue el doble que en aquellos que recibieron sólo soporte. Por otra parte, en los ensayos que compararon la eficacia de decitabina para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas mieloides, la toxicidad infecciosa también fue mayor en los pacientes aleatorizados a decitabina que en los brazos control^{63,64}. El exceso de toxicidad se atribuyó a que los pacientes tratados con decitabina estuvieron expuestos al fármaco durante más tiempo que los pacientes asignados a la rama de soporte. Sin embargo, como se mostrará más adelante, las infecciones ocurren mayoritariamente durante el periodo inicial, entre los ciclos 1 a 3, por lo que el incremento en el riesgo de infección no puede ser atribuido exclusivamente a diferencias en el tiempo de exposición a los fármacos.

Con posterioridad a estos ensayos, una serie de estudios comenzaron a señalar que las infecciones sí constituían una complicación frecuente del tratamiento con hipometilantes. Así, en un estudio multicéntrico realizado sobre 157 pacientes con síndromes mielodisplásicos y 27 leucemias agudas mieloides, Merkel y colaboradores señalaron que la frecuencia de las infecciones se elevaba a 84% en los 4 primeros ciclos. Sin embargo, los autores no aportaron datos sobre el impacto de estas complicaciones sobre la adherencia al tratamiento antineoplásico ni la supervivencia de los pacientes¹⁴. Una frecuencia similar fue presentada por Falantes y colaboradores sobre una población heterogénea y reducida de pacientes que habían sido tratados con azacitidina en primera línea y en recaída tras quimioterapia¹⁵. Una vez más, no se analizó el impacto de estas complicaciones sobre los resultados generales del tratamiento en los pacientes. Por su parte, Lorenzana y colaboradores señalaron que las complicaciones infecciosas no modificaban la supervivencia de los pacientes, pero se debe señalar que su estudio

fue unicéntrico y que el período de observación de las infecciones se limitó a los 4 primeros ciclos¹³. Finalmente, en un estudio multicéntrico realizado sobre 298 pacientes, Mađdry y colaboradores señalaron que las infecciones durante los 3 primeros ciclos de tratamiento se asociaron a una menor supervivencia global¹⁷. Sin embargo, en este estudio que se excluyeron aquellos pacientes que no habían completado al menos 3 ciclos de tratamiento, lo que constituye un sesgo de selección. En comparación con los trabajos citados, el presente estudio multicéntrico constituye la serie más amplia de pacientes estudiados hasta la fecha y no adolece de sesgos de selección, pues el período de observación ocupa toda la duración del tratamiento hipometilantes y se extiende hasta la muerte del paciente.

El impacto de la infección sobre la supervivencia global de la población en el presente estudio fue el resultado de diferentes complicaciones derivadas de la infección. En primer lugar, las infecciones comprometieron la adherencia al tratamiento previamente establecido. Así, en la mitad de los ciclos en que ocurrió una infección se produjo un retraso en la administración del siguiente ciclo. En segundo lugar, las infecciones constituyeron la causa fundamental de muerte en el 18% de la población y la mayoría de estas muertes ocurrieron durante los 6 primeros ciclos. Finalmente, y como consecuencia del deterioro clínico que supuso la infección y la hospitalización, las infecciones forzaron la retirada prematura del tratamiento en el 6% de la población antes de completar los 6 primeros ciclos.

La probabilidad de infección estuvo asociada con la reserva hematopoyética y la severidad de la neoplasia. Así, niveles altos de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos al inicio de cada ciclo protegieron frente a la infección. Por el contrario, una elevada carga de enfermedad en términos de porcentaje de blastos en médula ósea se asoció a mayor

riesgo de infección. Además, la categoría citogenética adversa también se asoció a mayor riesgo de infección. De esta manera se sucedió una paradoja, pues los pacientes con mayor necesidad de mantener una intensidad de dosis adecuada fueron también los que más probabilidad tuvieron de no recibir un tratamiento óptimo como consecuencia de infecciones intercurrentes y los consiguientes retrasos. Otro hallazgo fue que la profilaxis aplicada cuando el recuento absoluto de neutrófilos al inicio del ciclo era inferior a $0.5 \times 10^9/L$ protegía de desarrollar complicaciones infecciosas. Por el contrario, las infecciones fúngicas fueron poco frecuentes y estuvieron representadas en su mayoría por candidiasis orofaríngeas.

Los hallazgos anteriores tienen varias aplicaciones que pueden ser trasladadas a la práctica clínica. En primer lugar, una vez está establecida la indicación de tratamiento hipometilante, éste debe ser iniciado lo antes posible para evitar un empeoramiento de las citopenias y una progresión de la enfermedad a nivel medular. En segundo lugar, la profilaxis con fluoroquinolonas podría estar justificada en pacientes con neutropenia severa, a quienes protegería de la infección sin incrementar la resistencia a antibióticos. Si bien esta observación debe ser confirmada en ensayos clínicos aleatorizados, la información arrojada en el presente estudio es relevante, pues la evidencia publicada al respecto es escasa. Así, en el ensayo AZA-MDS-001 el 28% de los pacientes recibieron profilaxis, pero la eficacia de tal aproximación no fue evaluada al no constituir el objetivo del estudio¹². En tercer lugar, la baja incidencia de infecciones fúngicas invasivas en el presente estudio no justifica el uso de profilaxis con azoles de amplio espectro, lo que confirma los resultados de otros estudios unicéntricos¹⁶. Finalmente, las estrategias dirigidas a la prevención de la infección deberán ser intensificadas en las categorías pronósticas más desfavorables, especialmente durante los primeros ciclos, para

maximizar la eficacia del tratamiento antineoplásico. Si la importancia de mantener la intensidad de dosis ha sido recalcada por los expertos⁶⁵, los resultados de nuestro estudio concretan las acciones que se deben implementar en la práctica clínica.

Además del efecto sobre la supervivencia global, la morbilidad derivada de los EI fue también significativa. En primer lugar las infecciones fueron el principal motivo por el que los pacientes necesitaron ser hospitalizados. Esto no es sorprendente, pues la gran mayoría de estos pacientes cumplen criterios de ingreso por tener edad avanzada y enfermedades comórbidas acompañantes⁶⁶. En segundo lugar, las infecciones incrementaron el riesgo de padecer nuevas infecciones en ciclos posteriores. Finalmente las infecciones incrementaron significativamente la carga transfusional, lo que se explica por un mayor consumo de plaquetas y la intensificación de la anemia durante la infección.

La fiabilidad de los resultados presentados se sustenta en los siguientes aspectos: en primer lugar, el largo período de reclutamiento y la participación de 23 hospitales españoles procedentes de diferentes regiones del país garantiza la validez externa de la muestra y minimiza el sesgo de selección; en segundo lugar, la mejora en el manejo de la infección a lo largo de los años no ha revertido el impacto adverso de la infección; en tercer lugar, todos los eventos infecciosos que ocurrieron a lo largo del tratamiento fueron reportados independientemente de su gravedad. Ello evitó la pérdida de información que ocurrió en otros estudios⁶⁷ en que los pacientes fueron atendidos en centros distintos a los que se habían sido administrados los hipometilantes; en cuarto lugar, se excluyeron los pacientes que habían recibido hipometilantes en segunda línea, en quienes la toxicidad infecciosa es mayor¹⁵. En quinto lugar, se ha corroborado el valor pronóstico de variables clásicas tales como la citogenética¹, la hemoglobina^{1,68} y la

trombopenia, lo que asegura que la muestra es representativa de las patologías analizadas. Finalmente, la supervivencia mediana de 15 y 10 meses en los pacientes con diagnóstico de SMD y LAM es similar a los trabajos previamente publicados^{8,48,69,70}.

Las principales limitaciones del presente estudio residen en su naturaleza retrospectiva y el consecuente sesgo en la interpretación de las consecuencias de la infección, especialmente en lo referente a la adherencia al tratamiento y la asociación con menor respuesta. En lo que respecta a las reducciones de dosis, su frecuencia fue similar tanto en pacientes que experimentaron infección como en los que no, lo que sugiere que el manejo de las citopenias fue similar en todos los casos y se adhirió a las recomendaciones establecidas, que no recomiendan reducción de dosis sino el aplazamiento del inicio del siguiente ciclo⁷¹. Para diferenciar si la causa de los retrasos entre ciclos fue la infección o las citopenias, se debe señalar que las citopenias excepcionalmente resultaron en la hospitalización de los pacientes. Por el contrario, las infecciones y la hospitalización sí estuvieron significativamente asociadas. Probablemente la necesidad de recuperación tras la hospitalización fue la razón que determinó el retraso en el inicio del siguiente ciclo. Finalmente, no se puede excluir que la menor tasa de respuesta observada en pacientes con antecedentes de infección fuera debida a otros factores confusores, como por ejemplo la citogenética adversa. En cualquier caso, es precisamente en estos pacientes donde es crítico mantener la intensidad de dosis y evitar retrasos, incluidos los retrasos secundarios a infección.

Por último, el presente estudio señala la importancia de evaluar la efectividad de los medicamentos en grupos de pacientes no seleccionados. Es conocida la diferencia entre los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y los observados en la *vida real*^{69,70}. Estas diferencias pueden ser la consecuencia de varios factores. Por un lado, en los ensayos

clínicos se excluyen sistemáticamente a los pacientes que tienen peor estado general o comorbilidades significativas, en quienes los beneficios a largo plazo de los fármacos experimentales suelen ser escasos.⁷² Por otro, pueden existir diferencias en los cuidados de soporte a favor de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, lo que traería como consecuencia una menor toxicidad. Tal podría ser el caso de la indicación de la profilaxis antiinfecciosa en los pacientes que reciben agentes hipometilantes, práctica que se aplica en los ensayos clínicos aun cuando no está recomendada en las guías clínicas. En cualquier caso, la identificación de estos factores permitiría disminuir las diferencias de resultados entre la vida real y los ensayos clínicos y en último término mejorar la supervivencia de los pacientes.

7. Conclusiones

1. En pacientes con leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos sometidos a quimioterapia intensiva, la colonización del tracto intestinal por bacterias Gram negativas multirresistentes tiene lugar a lo largo de todos los ciclos quimioterapia.
2. En pacientes con leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos sometidos a quimioterapia intensiva, la colonización del tracto intestinal por bacterias Gram negativas se asocia a bacteriemias por la misma cepa en la fase de neutropenia que sigue a la quimioterapia intensiva.
3. La aplicación de un paquete de medidas como estrategia para el control de la infección se asocia a una reducción de la mortalidad infecciosa en los pacientes leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos sometidos a quimioterapia intensiva.
4. En estos pacientes es preciso mejorar la eficacia del tratamiento antileucémico para que los beneficios del tratamiento de soporte se traduzcan en una mejoría de la supervivencia global.
5. En pacientes que reciben tratamiento con agentes hipometilantes, las infecciones son una complicación frecuente.
6. En pacientes que reciben tratamiento con agentes hipometilantes, las infecciones se asocian a retraso entre ciclos y suspensión prematura del tratamiento, reduciendo el cumplimiento terapéutico.
7. En pacientes que reciben tratamiento con agentes hipometilantes, las infecciones incrementan el consumo de recursos sanitarios en términos de hospitalización e incremento de necesidades transfusionales.

8. En pacientes que reciben tratamiento con agentes hipometilantes, las infecciones son un factor de riesgo independiente asociado a mayor mortalidad.
9. En el contexto del tratamiento con agentes hipometilantes, el riesgo de desarrollar infecciones se asocia con la gravedad de la neoplasia subyacente.
10. En pacientes con neutropenia grave que reciben tratamiento con agentes hipometilantes, la profilaxis con fluoroquinolonas podría reducir el riesgo de infección. Esta observación debe ser confirmada en un ensayo clínico aleatorizado.

8. Referencias

1. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454–2465.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–447.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377.
4. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. Optimizing the treatment of acute lymphoblastic leukemia in younger and older adults: new drugs and evolving paradigms. *Leukemia*. 2021;35(11):3044–3058.
5. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(11):1399–1420.
6. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(6):697–712.
7. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943–2964.
8. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291–299.
9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223–232.
10. Bodey GP. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64(2):328.
11. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis*. 2011;52(4):e56-93.
12. Seymour JF, Döhner H, Minden MD, et al. Incidence rates of treatment-emergent adverse events and related hospitalization are reduced with azacitidine compared with conventional care regimens in older patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(6):1412–1423.
13. Lorenzana N, Avila LF, Alonso S, Colado E, Bernal T. The impact of antimicrobial prophylaxis in morbidity and infections during azacitidine treatment. *Ann Hematol*. 2017;96(11):1833–1840.
14. Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: a retrospective multicenter study. *Am J Hematol*. 2013;88(2):130–134.
15. Falantes JF, Calderón C, Márquez-Malaver FJ, et al. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal prophylaxis. *Clin*

- Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(1):80–86.
16. Pomares H, Arnan M, Sánchez-Ortega I, Sureda A, Duarte RF. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? *Mycoses.* 2016;59(8):516–519.
 17. Mądry K, Lis K, Biecek P, et al. Predictive Model for Infection Risk in Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Azacitidine; Azacitidine Infection Risk Model: The Polish Adult Leukemia Group Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(5):264-274.e4.
 18. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1103–1110.
 19. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni null. Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer.* 1978;41(4):1610–1622.
 20. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD004386.
 21. <https://www.gesmd.es/actividad-cientifica/guias-smd-y-lmmc-2/>.
 22. OECD. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More. OECD; 2018.
 23. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66(3):657–663.
 24. Martínez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2019;
 25. Treçarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21(4):337–343.
 26. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65(11):1819–1828.
 27. Ballo O, Tarazzit I, Stratmann J, et al. Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy. *PLoS ONE.* 2019;14(1):e0210991.
 28. Scheich S, Lindner S, Koenig R, et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2018;124(2):286–296.
 29. Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65(11):1884–1896.
 30. Gomez L, Garau J, Estrada C, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of

- ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer*. 2003;97(2):419–424.
31. Sanders CC, Sanders WE, Goering RV, Werner V. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, beta-lactams, and aminoglycosides with special reference to cross-resistance between unrelated drug classes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984;26(6):797–801.
 32. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014;20 Suppl 1:1–55.
 33. Karampatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. *J. Hosp. Infect.* 2018;99(4):396–404.
 34. Geladari A, Karampatakis T, Antachopoulos C, et al. Epidemiological surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacteria in a solid organ transplantation department. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(3):.
 35. <https://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf?ua=1>.
 36. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013;98(12):1836–1847.
 37. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.
 38. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–655.
 39. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(27):4246–4254.
 40. Desmet S, Verhaegen J, Glupzcynski Y, et al. Development of a national EUCAST challenge panel for antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(8):704–710.
 41. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol*. 1997;99(3):580–588.
 42. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_es.pdf.
 43. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dacogen>.
 44. Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2011;96(3):375–383.
 45. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):820–829.
 46. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the

- International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642–4649.
47. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117(2):403–411.
48. Ramos F, Thépot S, Pleyer L, et al. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. *Leuk Res*. 2015;39(3):296–306.
49. Fernández J, Poirel L, Rodicio MR, Nordmann P. Concomitant and multiclonal dissemination of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Spanish hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(6):1734–1736.
50. Fernández J, Montero I, Martínez Ó, et al. Dissemination of multiresistant *Enterobacter cloacae* isolates producing OXA-48 and CTX-M-15 in a Spanish hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(4):469–474.
51. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0199531.
52. Micozzi A, Gentile G, Minotti C, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):203.
53. Cattaneo C, Zappasodi P, Mancini V, et al. Emerging resistant bacteria strains in bloodstream infections of acute leukaemia patients: results of a prospective study by the Rete Ematologica Lombarda (Rel). *Ann Hematol*. 2016;95(12):1955–1963.
54. Saini L, Rostein C, Atenafu EG, Brandwein JM. Ambulatory consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia with antibacterial prophylaxis is associated with frequent bacteremia and the emergence of fluoroquinolone resistant *E. Coli*. *BMC Infect Dis*. 2013;13:284.
55. Torres I, Huntley D, Tormo M, et al. Multi-body-site colonization screening cultures for predicting multi-drug resistant Gram-negative and Gram-positive bacteremia in hematological patients. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):172.
56. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Dominguez MA, Gudiol F. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in fecal flora of cancer patients receiving norfloxacin prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(2):503–505.
57. David S, Reuter S, Harris SR, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol*. 2019;
58. Reuter S, Kern WV, Sigge A, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2005;40(8):1087–1093.
59. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2019;
- 60.

http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf).

61. Wojenski DJ, Barreto JN, Wolf RC, Tosh PK. Cefpodoxime for antimicrobial prophylaxis in neutropenia: a retrospective case series. *Clin Ther.* 2014;36(6):976–981.
62. Donnelly JP, Maschmeyer G, Daenen S. Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia-ciprofloxacin versus co-trimoxazole plus colistin. The EORTC-Gnotobiotic Project Group. *Eur. J. Cancer.* 1992;28A(4–5):873–878.
63. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2670–2677.
64. Lübbert M, Suciú S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1987–1996.
65. Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. *Leuk Res.* 2010;34(11):1410–1416.
66. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(5):1487–1495.
67. Schuck A, Goette M-C, Neukirchen J, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. *Ann Hematol.* 2017;96(7):1097–1104.
68. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica.* 2011;96(10):1433–1440.
69. Bernal T, Martínez-Cambor P, Sánchez-García J, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia.* 2015;29(9):1875–1881.
70. Mozessohn L, Cheung MC, Fallahpour S, et al. Azacitidine in the “real-world”: an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome/low blast count acute myeloid leukaemia patients in Ontario, Canada. *Br J Haematol.* 2018;181(6):803–815.
71. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine*. *Eur J Haematol.* 2010;85(2):130–138.
72. Zeidan AM, Stahl M, Sekeres MA, et al. A call for action: Increasing enrollment of untreated patients with higher-risk myelodysplastic syndromes in first-line clinical trials: Increasing Patient Enrollment in Upfront HR-MDS Trials. *Cancer.* 2017;123(19):3662–3672.

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 de leucemias agudas mieloides (LAM)

- LAM con cambios genéticos recurrentes
 - LAM con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBEB-MYH11
 - Leucemia aguda promielocítica (LPA) con t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
 - LAM con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
 - LAM con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
 - LAM con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
 - LAM (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
 - Entidad provisional: LAM con NPM1 mutado
 - Entidad provisional: LAM con CEBPA mutado
- LAM con cambios relacionados con displasia
- Neoplasias mieloides relacionadas con terapia
- LAM no especificada:
 - LAM indiferenciada (M0)
 - LAM con mínima diferenciación (M1)
 - LAM sin maduración (M2)
 - Leucemia aguda mielomonocítica (M4)
 - Leucemia aguda monocítica/monoblástica (M5)
 - Leucemia aguda eritroide (M6)
 - Eritroleucemia, eritroide/mieloide (M6)
 - Leucemia aguda megacarioblástica (M7)
 - Leucemia aguda basofílica
- Panmielosis aguda con fibrosis
- Sarcoma mieloide
- Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
 - Mielopoyesis anormal transitoria
 - Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down.
- Neoplasia de células dendríticas y plasmocitoides blástica

9.2. Anexo 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 de síndromes mielodisplásicos.

Nombre	Cambios displásicos	Citopenias	% sideroblastos en anillo	Blastos en MO y SP	Citogenética
SMD con displasia unilínea	1	1 ó 2	<15% / <5%	MO <15% SP < 1 No bastones de Auer	Cualquiera excepto si cumple todos los criterios de SMD del(5q) aislado
SMD con displasia multilínea	2 ó 3	1-3	<15% / <5%	MO <15% SP < 1 No bastones de Auer	Cualquiera excepto si cumple todos los criterios de SMD del(5q) aislado
SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea	1	1 ó 2	≥15% / ≥5%	MO <15% SP < 1 No bastones de Auer	Cualquiera excepto si cumple todos los criterios de SMD del(5q) aislado
SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilínea	2-3	1 ó 3	≥15% / ≥5%	MO <15% SP < 1 No bastones de Auer	Cualquiera excepto si cumple todos los criterios de SMD del(5q) aislado
SMD con del(5q) aislada	1-3	1-2	Indiferente	MO <15% SP < 1 No bastones de Auer	del(5q) aislada o con una anomalía adicional excepto del(7q) o -7
SMD con exceso de blastos 1	0-3	1-3	Indiferente	MO 5-9% o SP 2-4% No bastones de Auer	Indiferente
SMD con exceso de blastos 2	0-3	1-3	Indiferente	MO 10-19% o SP 10-19% o bastones de Auer	Indiferente
SMD inclasificable					
Con 1% blastos en SP	1-3	1-3	Indiferente	<5% MO, 1% =SP, no bastones de Auer	Indiferente
Con 1 displasia unilínea y pancitopenia	1	3	Indiferente	<5% MO, >1% no bastones de Auer	Indiferente
Alteración citogenética definitiva	0	1-3	<15%	<5% MO, >1% no bastones de Auer	Definitoria de SMD
Citopenia refractaria del niño	1-3	1-3	Ninguno	<5% MO, <2% SP	Indiferente

SMD: síndromes mielodisplásicos; MO: médula ósea; SP: sangre periférica; del: delección

9.3. Anexo 3. Índice Pronóstico Internacional revisado, IPSS-R.

Variable pronóstica	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Malo	Muy malo
Blastos MO %	≤2		>2-5%		5-10%	>10%	
Hb	≥10		8-<10	<8			
Plaquetas	≥100	50-100	<50				
Neutrófilos	≥0.8	<0.8					

Grupo

de riesgo. **Muy bajo:** 0-1.5; **Bajo:** >1.5-6; **Intermedio:** >3-4.5; **Alto:** >4.5-6; **Muy alto:** >6 puntos.

9.4. Anexo 4. Índice de comorbilidad de trasplante hematopoyético: HCTCI.

Comorbilidad	Definición	Puntos
Arritmia	Fibrilación auricular o flutter o enfermedad del seno o arritmia ventricular	1
Cardiovascular	Enfermedad coronaria o infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca congestiva o fracción de eyección <50%	1
Valvulopatía	Excepto prolapso sintomático de válvula mitral	3
Cerebrovascular	Accidente isquémico transitorio y/o accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico	1
Pulmonar leve o moderada	DLCO y/o FEV1 66-80% o disnea con actividad ligera o moderada	2
Pulmonar severa	DLCO <65% o disnea de reposo o que requiere oxígeno	3
Hepática leve	Hepatitis crónica o bilirrubina persistente entre VSN hasta 1.5 xVSN o AST/ALT entre VSN hasta 2.5 xVSN	1
Hepática moderada o grave	Cirrosis, fibrosis, bilirrubina >1.5 xVSN o AST/ALT >2.5 x VSN	3
Renal	Creatinina persistente >2 mg/dl	2
Tumor sólido	Tumores malignos en cualquier momento de la historia del pacientes excluyendo neoplasias cutáneas diferentes del melanoma o diálisis o trasplante renal	3
Reumatológica	Enfermedad reumatológica que requiera tratamiento	2
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa	1
Úlcera péptica	Úlcera que requiera tratamiento	2
Diabetes	Diabetes que requiera tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales	1
Depresión/ansiedad	Depresión o ansiedad que requiera tratamiento o consulta profesional	1
Obesidad	Índice de masa corporal >35 en adultos	1
Infección	Infección que requiera tratamiento (específico de trasplante)	1

VSN: valor sobre normal

9.5. Anexo 5. Escala pronóstica de riesgo genético en leucemia aguda de la red europea de leucemia de 2017 (ELN17).

Categoría de riesgo	Anomalía genética
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutado sin mutación en <i>FLT3-ITD</i> o con <i>FLT3-ITD</i> ^{bajo ratio} Mutación bialélica en <i>CEBPA</i>
Intermedia	Mutación <i>NPM1</i> y <i>FLT3-ITD</i> ^{alta} <i>NPM1</i> no mutada sin mutación <i>FLT3-ITD</i> o con <i>FLT3-ITD</i> ^{bajo ratio} sin lesiones de riesgo adverso t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> Anomalías citogenéticas no favorables ni desfavorables
Adversa o desfavorable	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); reordenamiento <i>KMT2A</i> t(9;22)(q34.1;q11.2); reordenamiento <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 o del(5q); -7; -17/anomalías (17p) Cariotipo complejo o monosómico <i>NPM1</i> no mutado y <i>FLT3-IT</i> ^{alto} Mutación en <i>RUNX1</i> Mutación en <i>ASXL1</i> Mutación en <i>TP53</i>

9.6. Anexo 6. Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de valoración del estado funcional

Grado	ECOG
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo la actividad que realizaba previamente a la enfermedad sin restricción
1	Limitación para la actividad extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajo ligero o de naturaleza sedentaria, por ejemplo trabajo de casa ligero o de oficina
2	Ambulatorio y capaz de llevar a cabo el autocuidado, pero incapaz de llevar a cabo actividades laborales. Levantado y activo más del 50% del tiempo que está despierto
3	Capaz limitada para el autocuidado, confinado a la cama o sillón más del 50% de las horas que está despierto
4	Incapacidad absoluta. No puede llevar a cabo el autocuidado. Confinado completamente a la cama o sillón
5	Muerte

9.7. Anexo 7. Publicaciones