

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Facultad de Medicina y Odontología**

Departamento de Medicina

**Programa de Medicina**



**COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL TRASPLANTE DE SANGRE DE  
CORDÓN UMBILICAL DE DONANTE NO EMPARENTADO EN ADULTOS  
CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**Juan Montoro Gómez**

Dirigida por:

**Prof. Miguel A. Sanz Alonso**

**Dr. Jaime Sanz Caballer**





VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departament de Medicina

**MIGUEL A. SANZ ALONSO**, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia

**JAIME SANZ CABALLER**, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia

**CERTIFICAN:**

Que la tesis doctoral titulada: “COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DE DONANTE NO EMPARENTADO EN ADULTOS CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS”, ha sido realizada bajo nuestra dirección por **Juan Montoro Gómez**, Licenciado en Medicina y Cirugía, y reúne a nuestro juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de **Doctor**.

Valencia, 17 de enero de 2019

Dr. Jaime Sanz Caballer

Prof. Miguel A. Sanz Alonso



## AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y a sus miembros por haber contribuido en mi formación de médico y hematólogo. Muy especialmente a Juan Carlos y Carlos, por su gran implicación en mi formación.

A los compañeros del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe por hacer que cada jornada laboral se desarrolle en un gran ambiente humano.

A Guillermo, por haber confiado en mí, sin prácticamente conocerme.

A mis amigos Jaime y Piñana, por su infinita paciencia y haberme permitido formar parte del equipo de trasplante de La Fe.

A Miguel, maestro y modelo que trasciende lo médico.

A mis hermanas y a mi madre, gracias a quien, sin saberlo, soy hematólogo.

Y, finalmente, a Elia, Julia y Juan, mi mejor apoyo y motivación.



# ÍNDICE TEMÁTICO

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>V</b>
<b>ÍNDICE TEMÁTICO</b> .....	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>XV</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. EL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL.....	3
1.2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS AL TSCU .....	5
1.2.1. Cronología de las infecciones post-TSCU .....	5
1.2.2. Particularidades de la reconstitución inmunitaria tras el TSCU.....	8
1.2.3. Infecciones bacterianas .....	10
1.2.4. Infecciones fúngicas .....	14
1.2.5. Infecciones virales .....	16
1.2.5.1. Infecciones por CMV.....	16
1.2.5.2. Infecciones por VEB.....	17
1.2.5.3. Infecciones por VHH-6.....	18
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>21</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
4.1. PACIENTES.....	31
4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	31
4.3. SELECCIÓN DE LA UNIDAD DE SCU .....	31
4.4. TIPIFICACIÓN HLA DE LOS PACIENTES Y LOS DONANTES.....	32
4.5. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE INDICACIÓN DE LA MODALIDAD DE TPH, FUENTE DE PROGENITORES Y TIPO DE ACONDICIONAMIENTO.....	32
4.6. REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO.....	33
4.7. MANEJO CLÍNICO DE LA EICH .....	34
4.8. CUIDADOS DE SOPORTE .....	35
4.9. DEFINICIONES .....	38
4.9.1. Injerto mieloide .....	38
4.9.2. Injerto plaquetario.....	38
4.9.3. Fallo de injerto.....	38

4.9.4. Enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica .....	39
4.9.5. Infecciones bacterianas .....	40
4.9.6. Infecciones víricas .....	40
4.9.7. Infecciones fúngicas invasoras .....	42
4.9.8. Infección no documentada microbiológicamente .....	45
4.9.9. Periodos evolutivos de los episodios infecciosos.....	45
4.9.10. Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante .....	45
4.10. RECOLECCIÓN, ALMACENAMIENTO Y GESTIÓN DE LOS DATOS .....	45
4.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	46
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
5.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE Y RESULTADOS DEL TRASPLANTE .....	51
5.1.1. Características de los pacientes .....	51
5.1.2. Características de las unidades y del procedimiento del trasplante ...	53
5.1.3. Injerto mieloide .....	56
5.1.4. Injerto plaquetario.....	57
5.1.5. EICH aguda.....	57
5.1.6. EICH crónica .....	59
5.1.7. Mortalidad sin recaída .....	61
5.1.8. Recaídas .....	62
5.1.9. Supervivencia libre de enfermedad.....	63
5.1.10. Supervivencia global.....	63
5.2. INFECCIONES.....	64
5.2.1. Infecciones bacterianas .....	65
5.2.1.1. Bacteriemias .....	65
5.2.1.1.1. Incidencia y cronología .....	65
5.2.1.1.2. Microorganismos aislados.....	65
5.2.1.1.3. Focos clínicos .....	67
5.2.1.1.4. Mortalidad .....	68
5.2.1.1.5. Factores predictivos de bacteriemia.....	69
5.2.1.1.6. Impacto en los resultados del trasplante .....	71
5.2.1.2. Infecciones documentadas microbiológicamente sin bacteriemia .....	72
5.2.1.2.1. Neumonías .....	73
5.2.1.2.2. Enterocolitis .....	73
5.2.1.2.3. Relacionadas con un catéter venoso central.....	73
5.2.1.2.4. Tracto urinario.....	74

5.2.1.2.5. Otros focos .....	74
5.2.2. Infecciones víricas .....	74
5.2.2.1. CMV.....	74
5.2.2.1.1. Reactivación CMV .....	74
5.2.2.1.2. Factores de riesgo de reactivación CMV.....	75
5.2.2.1.3. Enfermedad por CMV .....	76
5.2.2.1.4. Factores de riesgo de enfermedad CMV.....	76
5.2.2.3. Virus respiratorios .....	77
5.2.2.3.1. Incidencia y cronología .....	77
5.2.2.3.2. Microorganismos causales y focos clínicos.....	78
5.2.2.3.3. Mortalidad.....	80
5.2.2.3.4. Factores predictivos de infección por virus respiratorios.....	80
5.2.2.4. SLPT-VEB .....	82
5.2.2.4.1. Factores predictivos de SLPT-VEB.....	85
5.2.2.5. Adenovirus.....	86
5.2.2.6. Otros virus .....	86
5.2.3. Infecciones fúngicas invasoras .....	87
5.2.3.1. Hongos filamentosos.....	88
5.2.3.1.1. Incidencia y cronología .....	88
5.2.3.1.2. Microorganismos causales y focos clínicos.....	88
5.2.3.1.3. Mortalidad y factores de riesgo .....	89
5.2.3.2. Hongos levaduriformes .....	90
5.2.3.2.1. Incidencia y cronología .....	90
5.2.3.2.2. Microorganismos causales y focos clínicos.....	90
5.2.3.2.3. Mortalidad y factores de riesgo .....	91
5.2.4. Infecciones por parásitos.....	91
5.2.5. Infección no documentada microbiológicamente .....	91
5.2.5.1. Infección documentada clínicamente .....	91
5.2.5.2. Fiebre de origen desconocido .....	93
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>95</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>111</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>115</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas y desventajas potenciales del TSCU de DNE.....	4
Tabla 2. Series publicadas sobre infecciones bacterianas en TSCU .....	13
Tabla 3. Características de las series publicadas sobre IFIs en TSCU .....	15
Tabla 4. Profilaxis, monitorización y tratamiento actual de la EICH.....	34
Tabla 5. Medidas de profilaxis de las infecciones .....	35
Tabla 6. Monitorización de las infecciones.....	36
Tabla 7. Medidas de tratamiento de las infecciones.....	37
Tabla 8. Otras medidas de soporte.....	38
Tabla 9. Estadio clínico de la EICH cutánea .....	39
Tabla 10. Estadio clínico de la EICH intestinal.....	39
Tabla 11. Estadio clínico de la EICH hepática .....	39
Tabla 12. Grados de EICH aguda global .....	40
Tabla 13. Clasificación de la EICH crónica según criterios clásicos.....	40
Tabla 14. Criterios EORTC/MSG para el diagnóstico de IFI probada .....	43
Tabla 15. Criterios EORTC/MSG para el diagnóstico de IFI probable e IFI posible ....	44
Tabla 16. Variables incluidas en los estudios de factores pronósticos .....	47
Tabla 17. Características de la serie global .....	51
Tabla 18. Procedencia de las UCUs .....	53
Tabla 19. Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo donante/receptor...	54
Tabla 20. Características de las UCUs, acondicionamientos y profilaxis de la EICH ..	55
Tabla 21. Tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las UCUs.....	55
Tabla 22. Grado y localización de la EICH aguda en la serie global .....	58
Tabla 23. Episodios de bacteriemia de acuerdo al período del TSCU .....	65
Tabla 24. Microorganismos causales de las bacteriemias por período del TSCU .....	66
Tabla 25. Foco clínico y microorganismo relacionado.....	68
Tabla 26. Mortalidad según el microorganismo.....	69

Tabla 27. Mortalidad por foco de las bacteriemias secundarias.....	69
Tabla 28. Factores de riesgo de bacteriemia.....	70
Tabla 29 Factores que influyen en el injerto mieloide .....	71
Tabla 30. Factores de riesgo de MSR .....	72
Tabla 31. Infecciones documentada microbiológicamente sin bacteriemia .....	72
Tabla 32. Factores de riesgo de reactivación CMV.....	75
Tabla 33. Microorganismos víricos causales de las IVRA.....	79
Tabla 34. Microorganismos víricos causales de las IVRB.....	79
Tabla 35. Microorganismos víricos causales de las neumonías.....	80
Tabla 36. Factores de riesgo de infección por virus respiratorios.....	81
Tabla 37. Características de los episodios de SLPT-VEB.....	84
Tabla 38. Factores de riesgo para SLPT-VEB .....	85
Tabla 39. Características de las IFI por hongos filamentosos .....	88
Tabla 40. Factores de riesgo de IFI por hongos filamentosos.....	89
Tabla 41. Características de las IFI por hongos levaduriformes.....	90
Tabla 42. Características de las infecciones documentadas clínicamente .....	92

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Patocronia de las infecciones en el alo-TPH.....	6
Figura 2. Proceso del TPH.....	33
Figura 3. Acondicionamientos usados en el Hospital Universitario La Fe .....	33
Figura 4 Distribución de las enfermedades de los pacientes sometidos a TSCU.....	52
Figura 5. Estadio de la enfermedad en el momento del TSCU .....	53
Figura 6. Incidencia acumulada de injerto mieloide de la serie global.....	56
Figura 7. Incidencia acumulada de injerto plaquetario de la serie global.....	57
Figura 8. Incidencia acumulada de EICH grado II-IV de la serie global.....	58
Figura 9. Incidencia acumulada de EICH grado III-IV de la serie global.....	59
Figura 10. Incidencia acumulada de EICH crónico de la serie global.....	60
Figura 11. Incidencia acumulada de EICH crónico extenso de la serie global.....	60
Figura 12. Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global.....	61
Figura 13. Causas de muerte sin recaída de la serie global.....	62
Figura 14. Incidencia acumulada de recaída de la serie global.....	62
Figura 15. Supervivencia libre de enfermedad de la serie global .....	63
Figura 16. Supervivencia de la serie global .....	64
Figura 17. Distribución de los episodios infecciosos .....	64
Figura 18. Distribución de bacteriemias por gramnegativos por períodos .....	67
Figura 19. Incidencia acumulada de bacteriemia según la CNT pre-congelación .....	70
Figura 20. Incidencia acumulada de reactivación CMV según serología del receptor .	75
Figura 21. Incidencia acumulada de reactivación CMV según LT CD3+ infundidos....	76
Figura 22. Incidencia acumulada de infección por virus respiratorios .....	77
Figura 23. Distribución anual de las infecciones por virus respiratorios .....	78
Figura 24. Distribución mensual de las infecciones por virus respiratorios.....	78
Figura 25. Incidencia acumulada de infección por virus respiratorios según profilaxis de EICH.....	81

Figura 26. Incidencia acumulada de infección por virus respiratorios según periodo histórico del TSCU.....	82
Figura 27. Incidencia acumulada de SLPT-VEB .....	83
Figura 28. Incidencia acumulada de SLPT-VEB según LB CD19 <sup>+</sup> infundidos .....	85
Figura 29. Aumento de señal en T2 en el córtex del hipocampo derecho en RNM .....	86
Figura 30. Incidencia acumulada de IFI, IHL e IHF .....	87

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- ADN** = ácido desoxirribonucleico
- Alo-TPH** = trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- ATG** = globulina antitimocítica
- BAL** = lavado broncoalveolar
- CIBMTR** = Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- CFU-GM** = unidades formadoras de colonias granulomonocíticas
- CsA** = ciclosporina A
- CMV** = citomegalovirus
- CNT** = celularidad nucleada total
- DNE** = donante no emparentado
- EICH** = enfermedad injerto contra huésped
- EBMT** = European Group for Blood and Marrow Transplantation
- FOD** = fiebre de origen desconocido
- GETH** = Grupo español de trasplante de progenitores hematopoyético
- VHH-6** = virus del herpes humano tipo 6
- HLA** = human leukocyte antigen
- IFI** = infección fúngica invasora
- IHF** = infección por hongo filamentoso
- IHL** = infección por hongo levaduriforme
- IVRA** = infección de vía respiratoria alta
- IVRB** = infección de vía respiratoria baja
- LCR** = líquido cefalorraquídeo
- LLA** = leucemia linfoblástica aguda
- LLC** = leucemia linfocítica crónica
- LMA** = leucemia mieloide aguda
- LMC** = leucemia mieloide crónica
- LH** = linfoma Hodgkin
- LNH** = linfoma no Hodgkin
- LB** = linfocitos B
- LT** = linfocitos T
- MFM** = micofenolato de mofetilo
- MSR** = mortalidad sin recaída
- PCR** = reacción en cadena de la polimerasa

**PMN** = neutrófilos

**RNM** = resonancia nuclear magnética

**SCN** = *Staphylococcus coagulasa* negativo

**SLE** = supervivencia libre de enfermedad

**SLPT-VEB** = síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado a virus de Epstein-Barr

**SG** = supervivencia global

**SMD** = síndrome mielodisplásico

**SNC** = sistema nervioso central

**TC** = tomografía computarizada

**TSCU** = trasplante de sangre de cordón umbilical

**UCU** = unidad de sangre de cordón umbilical

**VEB** = virus de Epstein-Barr

**VRS** = virus respiratorio sincitial

# 1. INTRODUCCIÓN



### 1.1. El trasplante de sangre de cordón umbilical

Durante las tres últimas décadas, se han producido avances notables en diversas áreas del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). En particular, el uso de donantes y fuentes de progenitores hematopoyéticos alternativos a la médula ósea de un hermano HLA-idéntico, tales como la sangre periférica y la sangre de cordón umbilical (SCU) de un donante no emparentado (DNE) o los progenitores hematopoyéticos de un donante familiar haploidéntico, ha extendido el procedimiento de trasplante a casi todos los pacientes que necesitan un alo-TPH. El trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) se ha convertido progresivamente en una fuente alternativa de progenitores hematopoyéticos valiosa para aquellos pacientes con diversas enfermedades hematológicas que carecen de un donante HLA histocompatible proporcionando resultados similares a aquellos trasplantes con donantes emparentados y no emparentados HLA compatibles (Rocha *et al*, 2004; Laughlin *et al*, 2004; Takahashi, 2004; Hwang *et al*, 2007; Eapen *et al*, 2007; Rocha *et al*, 2001; Sanz, 2004).

El cordón umbilical en comparación con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos ofrece diversas ventajas logísticas y clínicas, tanto para el donante como para el receptor. Así, al disponer de unidades de SCU criopreservadas en bancos de cordón, se acorta y facilita en gran medida el proceso de búsqueda comparado con el de un donante no emparentado y la consiguiente recolección de los progenitores hematopoyéticos, lo que permite programar el alo-TPH con mayor rapidez y, por tanto, disminuir el riesgo de deterioro clínico de los pacientes durante la búsqueda. Otra ventaja potencial del uso de SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos deriva de la inmadurez de los linfocitos y el número más bajo de linfocitos T presentes en las unidades de cordón umbilical, lo que reduce el riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH), preservando el efecto injerto contra tumor. La disminución de la alogenicidad asociada a los linfocitos, también permite un mayor grado de discrepancia en los antígenos de histocompatibilidad HLA entre donante y receptor de lo que sería aceptable para un trasplante de médula o sangre periférica de DNE, lo que incrementa la posibilidad de identificar donantes aceptables. Por último, el menor riesgo de transmisión de enfermedades víricas u otras infecciones, hacen que la SCU sea una fuente atractiva de progenitores hematopoyéticos, particularmente para aquellos pacientes que requieren un alo-TPH urgente (Ruggeri *et al*, 2010). Además, los avances en los criterios de selección de la unidad de SCU, un aspecto esencial para el éxito del TSCU, han llevado a una mejora de los resultados de esta modalidad de TPH en los últimos años (Barker *et al*, 2011).

Pero además de las ventajas potenciales que esquemáticamente acabamos de comentar, el TSCU tiene también algunas limitaciones que se muestran en la

Tabla 1. Entre estas limitaciones, destacan las asociadas con un menor contenido de progenitores hematopoyéticos y, por ello, un injerto hematopoyético más lento con un período más prolongado de neutropenia y un retraso en la reconstitución inmunológica, ambos relacionados con una alta tasa de mortalidad por infección (Rocha *et al*, 2004; Laughlin *et al*, 2004; Saavedra *et al*, 2002; Long *et al*, 2003; Cornetta *et al*, 2005; Sanz *et al*, 2001). A pesar de los avances producidos en los últimos años, las infecciones siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad durante los primeros meses después del trasplante (Ruggeri *et al*, 2014). Sin embargo, hasta el momento actual, los estudios publicados en adultos que han analizado específicamente las complicaciones infecciosas en el TSCU son escasos, retrospectivos y en series pequeñas de pacientes (Sanz *et al*, 2015a; Martino *et al*, 2015; Narimatsu *et al*, 2005; Yazaki *et al*, 2009; Sauter *et al*, 2011).

**Tabla 1.** Ventajas y desventajas potenciales del TSCU de DNE

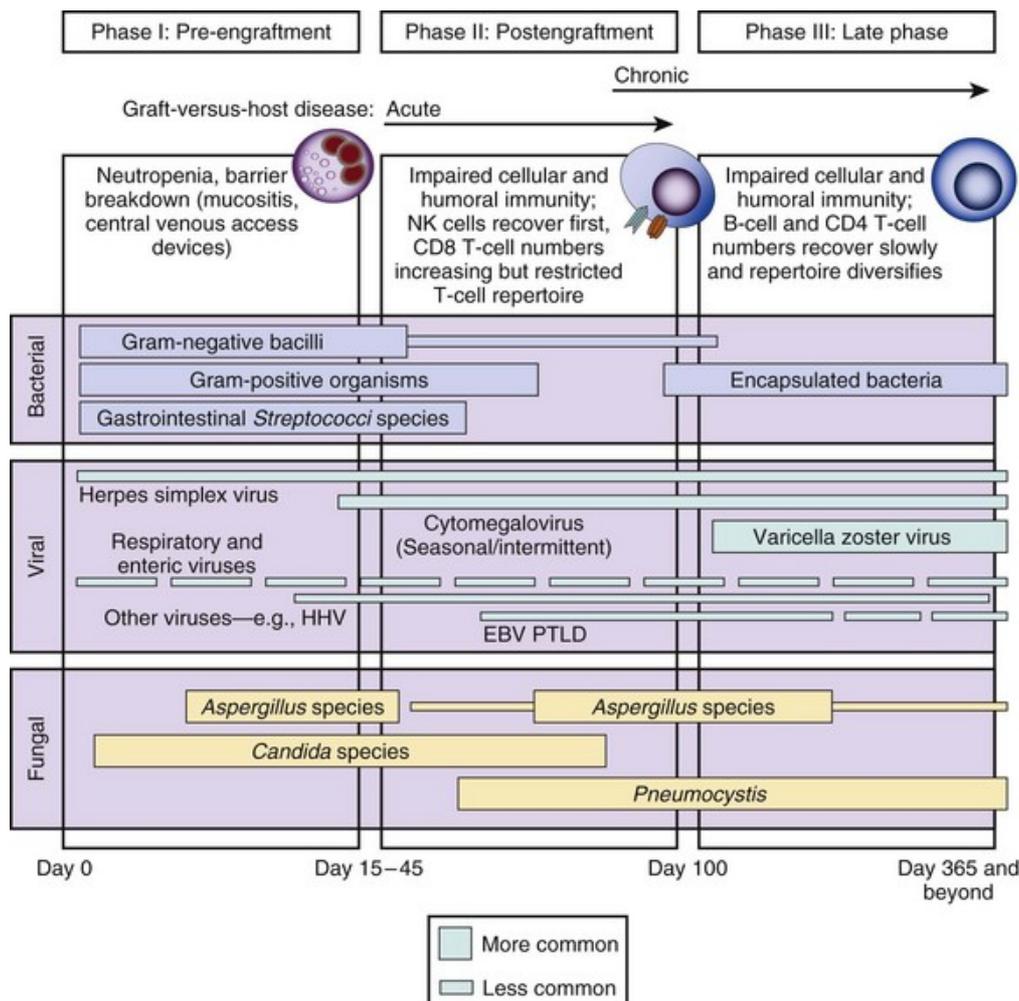
Ventajas	Desventajas
<b>Para el receptor</b>	
Mayor disponibilidad de donante	Posibilidad remota de transmisión de enfermedades genéticas
Tiempo más corto hasta el trasplante	Menos progenitores hematopoyéticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso en la recuperación hematopoyética</li> <li>• Riesgo más alto de rechazo no inmune</li> </ul>
Menor riesgo de transmisión de enfermedades víricas (CMV, VEB)	
Reactivación inmunológica reducida (inmadurez y menor número de linfocitos): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Más células formadoras de colonias</li> <li>• Mayor tasa de células en ciclo</li> <li>• Producción autocrina de factores de crecimiento</li> <li>• Telómeros más largos</li> </ul>	
Otras ventajas:	

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de riesgo de marcha atrás del donante</li> </ul>	
<b>Para el donante</b>	
Riesgo casi despreciable para el donante y la madre	
Ausencia de problemas psicológicos para el donante	

## 1.2. Complicaciones infecciosas asociadas al TSCU

### 1.2.1. Cronología de las infecciones post-TSCU

En relación con las infecciones, en el alo-TPH se reconocen clásicamente tres periodos de tiempo que siguen un orden bien definido en relación con los distintos factores de riesgo predominantes en cada momento. Estos períodos muestran marcadas diferencias entre las características y la incidencia de las infecciones (Tomblin *et al*, 2009). Esquemáticamente, el patrón cronológico de presentación se distribuye en periodos bien determinados en donde se reflejan la evolución temporal de los principales factores predisponentes a lo largo del alo-TPH: neutropenia, alteración de barreras mucocutáneas, estado de reconstitución inmune y EICH. La primera fase comprende desde el día 0 hasta el día +30, el período intermedio desde el día +31 hasta el +100 y el tardío más allá del día +100 (Figura 1).



**Figura 1.** Patocronia de las infecciones en el alo-TPH.  
 Tomado de (Tomblyn et al, 2009)

El período precoz es el período que transcurre desde la infusión de progenitores hematopoyéticos hasta el prendimiento mieloide. Durante este período, el déficit inmunitario del paciente asociado a la enfermedad de base y a los tratamientos previos, se acentúa tras el tratamiento de acondicionamiento (quimioterapia con o sin radioterapia) debido, por un lado, a la neutropenia absoluta, y, por otro lado, a la disrupción de las barreras mucosas y cutáneas como puerta de entrada de patógenos oportunistas, en su mayoría endógenos. Durante esta fase, en la cual el paciente se encuentra por lo general hospitalizado y en régimen de aislamiento, hay un claro predominio de infecciones de origen endógeno por bacterias, hongos levaduriformes, y reactivación de virus tipo herpes, o bien de infecciones previas subyacentes, como aspergilosis. Prácticamente todos los pacientes desarrollan fiebre durante esta fase

(McCann *et al*, 2004; Narimatsu *et al*, 2005; Martino *et al*, 1997; 1999; Paulin *et al*, 1987; Mitchell *et al*, 2004).

Tras el primer mes del alo-TPH, en la fase postinjerto (días +31 a +100), las infecciones que cobran protagonismo son las asociadas a la profunda inmunodeficiencia humoral y celular que se ve agravada en los pacientes con EICH aguda, que es la principal causa de infecciones durante este período. Destacan por su frecuencia las infecciones virales (especialmente virus de la familia herpes y particularmente CMV), la cistitis hemorrágica por adenovirus o virus BK, y, finalmente, la candidiasis diseminada y la aspergilosis, que aumentan de forma alarmante si el período de neutropenia ha sido prolongado (Ljungman *et al*, 2004; Neofytos *et al*, 2009).

La tercera fase o fase tardía comienza a partir del día +100 días, el riesgo de infección depende de la rapidez en completar la reconstitución del sistema inmune del paciente, de la coexistencia o no de EICH crónica y de la intensidad del tratamiento de esta complicación. Son características de este período las infecciones sinopulmonares de repetición por bacterias encapsuladas (neumococo y *Haemophilus influenzae*), *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci*, virus varicela-zóster (VZV) y otros patógenos tales como *Toxoplasma gondii* (Rovira & Camps, 2007).

Se asume que el TSCU pueda seguir este esquema clásico con su característica patocronia de infecciones similar al resto de alo-TPH (Cahu *et al*, 2009). Sin embargo, las características propias del TSCU, tales como el estado naif del sistema inmunitario de la unidad o las bajas dosis de células nucleadas y CD34<sup>+</sup> infundidas, pueden contribuir a variar el patrón de las complicaciones infecciosas en comparación con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos. Como consecuencia, se han diseñado varias estrategias para compensar el escaso número de células contenidas en las unidades de SCU y mejorar, por tanto, el prendimiento hematopoyético con una menor duración de la neutropenia y una reconstitución inmune más rápida que harían esperar una menor incidencia de infecciones con el objetivo de disminuir la MSR. Estos intentos han consistido en infundir dos unidades de SCU, con el objetivo de incrementar la dosis celular infundida, la expansión *ex vivo* de los progenitores hematopoyéticos, con objetivo de incrementar la dosis de células CD34<sup>+</sup> infundidas, y el TSCU con una coinfusión dual de progenitores de un donante haploidéntico, con objetivo de disminuir el periodo de neutropenia reduciendo la morbimortalidad por infecciones dependientes de ésta. No obstante, ninguna de estas medidas ha demostrado por el momento beneficios claros respecto al TSCU convencional con el uso de una única unidad de SCU no manipulada

(Martino *et al*, 2015; Sauter *et al*, 2011; Wagner *et al*, 2014; Mehta *et al*, 2015; Sanz *et al*, 2017; Horwitz *et al*, 2018).

### **1.2.2. Particularidades de la reconstitución inmunitaria tras el TSCU**

La alteración del sistema inmune es uno de los factores de riesgo más importantes para gran parte de las infecciones que afectan al paciente trasplantado. Los factores que interfieren en su reconstitución se convierten así en importantes factores de riesgo para el desarrollo de infecciones.

En los primeros tres meses postrasplante existe una inmunodeficiencia combinada grave en todos los pacientes (Atkinson, 1990; Peggs & Mackinnon, 2004; Storek *et al*, 2008). La velocidad y el grado de reconstitución inmune dependen del tipo de trasplante, grado de histocompatibilidad, régimen de acondicionamiento, edad del paciente, presencia de EICH y desarrollo de algunas infecciones con capacidad inmunomoduladora como el CMV. Todos los receptores de TPH presentan un profundo trastorno de las funciones inmune durante los primeros 4 a 6 meses postrasplante (Lum, 1987; Williams & Gress, 2009). En la mayoría de los pacientes se produce la reconstitución inmune en el primer año, mientras que se ve retrasada de forma importante en los que presentan EICH. El proceso de reconstitución inmune sigue un patrón general: primero se restablecen las funciones de las células fagocíticas, seguido por la repoblación de elementos linfoides responsables de funciones citotóxicas, y más tarde aparecen células con actividad colaboradora.

En comparación con el alo-TPH de médula ósea y de sangre periférica, el TSCU tiene unas propiedades y peculiaridades inmunológicas únicas e inherentes. La transmisión de linfocitos T naif en la SCU muestra una expansión gradual en respuesta a los antígenos, un mayor umbral para la estimulación por citoquinas y una menor capacidad citotóxica (Szabolcs, 2011; Szabolcs & Niedzwiecki, 2007). También, el potencial beneficio de transferir pasivamente la inmunidad humoral del donante al receptor está ausente y puede aumentar el riesgo de infecciones graves en el período inicial. La reconstitución inmunitaria de células T después del TSCU es un proceso lento que puede extenderse más allá del primer año después del trasplante. La reconstitución de las células T después del TSCU sigue dos vías diferentes que actúan en paralelo pero con cinéticas distintas: a) en el período precoz postrasplante, predomina una vía timo-independiente y está mediada por la transferencia de células T del donante en el injerto o por las células T del paciente que sobreviven al acondicionamiento; y b) entre

los 3 y 18 meses, una vía timo-dependiente en donde se produce una reconstitución de linfocitos T más duradera y diversa con una amplia especificidad antigénica a partir de los PH derivados del cordón después de madurar en el timo del paciente (Politikos & Boussiotis, 2014; Williams *et al*, 2007).

El retraso en la reconstitución inmune después del TSCU se caracteriza por una linfopenia más prolongada en las células T, una recuperación compensatoria con una expansión de células B y 'natural killer', así como unas respuestas insuficientes por las células T y un fallo regenerativo timopoyético asociado con una recuperación tardía de las células T memoria (Komanduri *et al*, 2007). Además, los injertos de SCU contienen relativamente más células T reguladoras CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (Treg) que pueden ejercer una función supresora más potente que las de la sangre periférica adulta (Godfrey *et al*, 2005).

El uso de globulina antitimocítica (ATG) como componente de algunos regímenes de acondicionamiento para evitar el rechazo del injerto en el TSCU también influye en el número y función de las células T infundidas de la SCU (Komanduri *et al*, 2007). En este sentido, varios estudios han observado un mayor riesgo de infección con el uso de ATG en TSCU, especialmente para las infecciones virales (Komanduri *et al*, 2007; Brunstein *et al*, 2006; Cohen *et al*, 2005; Robin *et al*, 2007; Brown *et al*, 2010). En cambio, un estudio comparativo reciente en niños con leucemia linfoblástica aguda no mostró un mayor riesgo de infección o mortalidad relacionada con la administración de ATG como parte del régimen de acondicionamiento (Ponce *et al*, 2015). En otro trabajo se realizó una evaluación prospectiva y detallada de la reconstitución inmune en pacientes adultos que se sometieron a un doble TSCU con ATG o a un trasplante de sangre periférica a partir de donante no emparentado HLA compatible después de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (Jacobson *et al*, 2012). Mostraron que la reconstitución de las células T CD3<sup>+</sup>, incluidas las células T CD4<sup>+</sup> naíf (CD45RO) y las de memoria (CD45RO<sup>+</sup>), las células T reguladoras (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) y las células T CD8<sup>+</sup>, era significativamente más retardada en el grupo del TSCU. Estos hallazgos han sugerido que el aumento del riesgo de infecciones se asocia específicamente con una reconstitución retardada de todos los principales subconjuntos de células T y, curiosamente, sin un mayor riesgo de recaída, lo que sugiere que la actividad de injerto contra leucemia puede mantenerse por la reconstitución temprana de las células B y células NK.

Finalmente, el escaso número de progenitores hematopoyéticas contenidas en las unidades de SCU se ha asociado con una mayor incidencia de infecciones debido a

una recuperación tardía de los neutrófilos (Laughlin *et al*, 2004; Long *et al*, 2003; Rocha *et al*, 2001; Sanz *et al*, 2015a). Sin embargo, al seleccionar una única unidad adecuada, definida convencionalmente como al menos  $2.5 \times 10^7$  células nucleadas/kg (Bart *et al*, 2013), los episodios, la gravedad y las muertes relacionadas con las infecciones, parecen similares a las otras fuentes de progenitores hematopoyéticos (Wagner *et al*, 2014; Rocha *et al*, 2004).

### **1.2.3. Infecciones bacterianas**

Las infecciones graves de etiología bacteriana siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad sin recaída en pacientes sometidos a TSCU, especialmente antes del día +100 (Cahu *et al*, 2009; Parody *et al*, 2006; Yazaki *et al*, 2009). Sin embargo, pocos estudios han abordado específicamente este problema en el entorno del TSCU (Sanz *et al*, 2015a; Yazaki *et al*, 2009; Narimatsu *et al*, 2005; Tomonari *et al*, 2007). Algunos de estos estudios han incluido un número relativamente pequeño de pacientes, con pocas infecciones documentadas, o bien han reportado las infecciones bacterianas junto con otras infecciones graves (Saavedra *et al*, 2002; Cahu *et al*, 2009; Martino *et al*, 2015; Sauter *et al*, 2011; Parody *et al*, 2006; Mulanovich *et al*, 2011; Hamza *et al*, 2004). Es difícil extraer conclusiones definitivas de estos estudios y, por tanto, es necesario un mejor conocimiento del perfil microbiológico, las características clínicas, los resultados y los factores pronósticos de las infecciones bacterianas después del TSCU en cada institución y en los sucesivos periodos temporales.

La incidencia reportada de infecciones bacterianas oscila entre el 12% y el 64%, dependiendo, entre otras variables, del seguimiento y de la intensidad del régimen de acondicionamiento utilizado. Los estudios que se han focalizado en el período precoz/intermedio han mostrado una incidencia del 30-40% (Parody *et al*, 2006; Narimatsu *et al*, 2005). Sin embargo, con un seguimiento más prolongado, la incidencia aumenta hasta el 50-70% a los 4 años (Sanz *et al*, 2015a; Parody *et al*, 2006). Se considera que las infecciones bacterianas después de un TSCU siguen una distribución bimodal, con un 25-40% de episodios dentro del primer mes y un 25-30% después de los 100-180 días del trasplante (Parody *et al*, 2006; Mulanovich *et al*, 2011). Estos datos sugieren una mayor predisposición a las infecciones tardías después del TSCU, relacionadas con un retraso en la reconstitución inmunitaria y/o con el estado de inmunosupresión profundo derivado de la EICH y su tratamiento (Szabolcs & Cairo, 2010).

La mayoría de los estudios han demostrado un predominio de bacteriemias por grampositivas antes del día +100 (Saavedra *et al*, 2002; Yazaki *et al*, 2009; Narimatsu *et al*, 2005; Tomonari *et al*, 2007), aunque en otros, este predominio se extiende al primer año después del trasplante (Sauter *et al*, 2011). Entre las bacterias grampositivas, los *staphylococcus coagulasa* negativo (SCN) son los más comunes, especialmente antes del injerto y debido a infecciones relacionadas con el catéter (66% de SCN), seguidas por diversas especies de *enterococcus*. Sin embargo, recientemente nuestro grupo y otros hemos observado que la bacteriemia por bacilos gramnegativos en receptores de TSCU era más frecuente que la bacteriemia por grampositivos, con una proporción de 1,6:1 (Sanz *et al*, 2015a; Parody *et al*, 2006). Entre los gramnegativos, *Escherichia coli* y *Pseudomonas* spp. fueron las bacterias aisladas con mayor frecuencia (32% y 29% de gramnegativos, respectivamente) (Sanz *et al*, 2015a). Los datos sugieren tasas más altas de bacteriemias después del TSCU en comparación con los TPH haploidénticos con depleción de células T (Mulanovich *et al*, 2011) o los TPH de sangre periférica/médula ósea a partir de donantes no emparentados (Parody *et al*, 2006; Hamza *et al*, 2004). Estas diferencias se limitaron a los 100 primeros días después del trasplante. Sin embargo, más allá del día 100, la incidencia de bacteriemias y la mortalidad relacionada con la bacteriemia fue comparable entre los pacientes sometidos a un alo-TPH, con independencia de la fuente de progenitores hematopoyéticos (Parody *et al*, 2006; Hamza *et al*, 2004). Varios estudios han identificado diversos factores asociados con un mayor riesgo de infecciones después del TSCU que están relacionados con el estado de inmunosupresión profunda. La mayor duración de la neutropenia, la cinética tardía de recuperación linfocitaria, el bajo contenido de células en el injerto, tales como las células nucleadas totales y las células CD34<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, se observan con frecuencia en este escenario tan característico (Sanz *et al*, 2015a; Parody *et al*, 2006; Hamza *et al*, 2004).

La bacteriemia en el TSCU tiene un impacto en la mortalidad. La tasa de mortalidad relacionada con las infecciones bacterianas en el período postrasplante precoz es de alrededor del 30%, principalmente debido a bacterias gramnegativas. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia que causan mortalidad infecciosa son *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (Sanz *et al*, 2015a; Narimatsu *et al*, 2005). Además, la bacteriemia temprana (antes del día +7) se ha asociado con un retraso significativo en la recuperación de neutrófilos y es un factor de riesgo independiente asociado con la mortalidad sin recaída (Sanz *et al*, 2015a; Yazaki *et al*, 2009).

El retraso en la reconstitución inmune, típicamente asociada al TSCU, sigue siendo el principal factor de riesgo que condiciona la infección. Por ello, existe una necesidad urgente de desarrollar estrategias que superen esta situación. Hasta la fecha, el único procedimiento que ha demostrado acortar la neutropenia son los llamados trasplantes "haplo-cord", en donde las células CD34<sup>+</sup> seleccionadas de la sangre periférica movilizada de un donante HLA haploidéntico o totalmente incompatible, se coinfunden con la unidad de SCU (Sanz *et al*, 2017). Sin embargo, no se han podido demostrar diferencias en las tasas de mortalidad relacionadas con la infección bacteriana después del trasplante, lo que sugiere que tal beneficio podría no ser clínicamente relevante (Martino *et al*, 2015; Sanz *et al*, 2017).

En resumen, las infecciones bacterianas son una complicación importante en los pacientes sometidos a un TSCU, especialmente en el período precoz postrasplante y fundamentalmente en relación con la mayor duración de la neutropenia por el retraso en el injerto mieloide. No obstante, existen pocas diferencias relevantes en la incidencia y características de bacteriemias en el TSCU en comparación con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos. El diseño de estrategias orientadas a mejorar la reconstitución inmunitaria es, por ello, de gran importancia en este contexto. La Tabla 2 resume las características de las series publicadas más relevantes sobre infecciones bacterianas en TSCU.

**Tabla 2.** Series publicadas sobre infecciones bacterianas en TSCU

Referencia	Nº de pacientes	Período de estudio	Incidencia de infección bacteriana en cada periodo, %			Microorganismo, %		Mortalidad relacionada con infección, %
			Precoz	Intermedio	Tardío	Gram-negativo	Gram-positivo	
Cahu <i>et al</i> , 2009	31	2003-2008	16	9	16	42	57	0
Parody <i>et al</i> , 2006	48	1997-2005	31	7	32	84	16	29
Yazaki <i>et al</i> , 2009	1872	1997-2005	9-19	11-21	nr	26	74	16-30
Sanz <i>et al</i> , 2015a	241	1997-2012	34	42	52-54	51	42	12-23
Narimatsu <i>et al</i> , 2005	102	2002-2004	25	32	nr	41	59	25
Tomonari <i>et al</i> , 2007	101	1998-2006	12	nr	nr	33	67	17
Saavedra <i>et al</i> , 2002	27	1997-2001	nr	63	nr	39	61	11
Sauter <i>et al</i> , 2011	72	2005-2009	62	52	50	31	59	0
Mulanovich <i>et al</i> , 2011	37	2001-2008	43	31	nr	15	85	nr
Hamza <i>et al</i> , 2004	28	1998-2003	3	nr	nr	15	85	nr

nr = no reportado

#### 1.2.4. Infecciones fúngicas

Los estudios sobre infección fúngica invasora (IFI) después del TSCU son escasos (Saavedra *et al*, 2002; Long *et al*, 2003; Cahu *et al*, 2009; Martino *et al*, 2015; Sauter *et al*, 2011; Sanz *et al*, 2015a; Parody *et al*, 2006; Mulanovich *et al*, 2011; Hamza *et al*, 2004; Miyakoshi *et al*, 2007; Ferrá *et al*, 2010; Montesinos *et al*, 2015; Almyroudís *et al*, 2009). La incidencia descrita en los trabajos varía en los distintos centros de trasplante de acuerdo a múltiples factores tales como el área geográfica, el diagnóstico del paciente, los regímenes de acondicionamiento, el período de neutropenia y el tipo de profilaxis primaria empleada, entre otros.

Las incidencias reportadas de IFI varían del 10% al 38%, de las cuales el 33% al 100% se producen antes del día + 50. Las localizaciones más comunes de las IFI son las infecciones pulmonares invasoras seguidas de abscesos cerebrales e infección fúngica diseminada. De largo, los hongos más comúnmente implicados son *Candida* y *Aspergillus*, pero ocasionalmente se han aislado *Scedosporium*, *Zygomycetes*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces*, *Fusarium*, *Trichosporon* y *Rhizopus* (Saavedra *et al*, 2002; Long *et al*, 2003; Cahu *et al*, 2009; Martino *et al*, 2015; Sauter *et al*, 2011; Sanz *et al*, 2015a; Mulanovich *et al*, 2011; Hamza *et al*, 2004; Miyakoshi *et al*, 2007; Ferrá *et al*, 2010).

Se ha sugerido una mayor proporción de IFIs antes del día +100 después del TSCU en comparación con el trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea o sangre periférica. Sin embargo, en un estudio a largo plazo en 192 pacientes, la incidencia acumulada a 3 años del riesgo de desarrollar una IFI fue del 12% y no difirió entre las diversas fuentes de progenitores hematopoyéticos. *Candida* fue el patógeno fúngico más común durante el período previo al injerto, con una incidencia del 2% y una mediana de tiempo hasta su documentación de 48 días (rango, 4-122). Curiosamente, todos los casos se debieron a especies que no eran *C. albicans*. No se encontraron factores de riesgo para la infección por *Candida*, a excepción de una tendencia en casos de neutropenia prolongada más allá del día +30 (Parody *et al*, 2006). Por otro lado, la EICH aguda, el uso de prednisona y el prendimiento tardío de neutrófilos se han identificado como factores de riesgo para la aspergilosis invasora precoz (Parody *et al*, 2006; Miyakoshi *et al*, 2007).

Los recientes avances en la profilaxis antifúngica han disminuido la incidencia de IFI en el período precoz postrasplante y han dado lugar a un retraso en su establecimiento, asociado con la EICH y el uso de corticosteroides u otras terapias

inmunosupresoras (Narimatsu *et al*, 2005; Almyroudís *et al*, 2009). La incidencia de episodios tardíos de IFI (después del día + 100) oscila entre 10% y 66% con un tiempo hasta el diagnóstico que oscila entre 148 y 1350 días (Narimatsu *et al*, 2005; Hamza *et al*, 2004; Almyroudís *et al*, 2009). Los factores de riesgo para las IFI tardías fueron la EICH y su tratamiento (Narimatsu *et al*, 2005; Hamza *et al*, 2004; Sauter *et al*, 2011; Almyroudís *et al*, 2009). Por último, la tasa de mortalidad debido a las IFIs parece similar en el TSCU con los trasplantes realizados con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos con rangos que oscilan entre el 7% al 86%, según las diferentes series reportadas (Martino *et al*, 2015; Sanz *et al*, 2015a; Parody *et al*, 2006; Mulanovich *et al*, 2011; Miyakoshi *et al*, 2007; Montesinos *et al*, 2015; Komanduri *et al*, 2007; Cordonnier *et al*, 2006; Upton *et al*, 2007).

La Tabla 3 resume las características de las series publicadas más relevantes sobre IFIs en TSCU.

**Tabla 3.** Características de las series publicadas sobre IFIs en TSCU

Referencia	Nº de pacientes	Período de estudio	IFI, %	Patógeno, %		
				<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	Otros
Long <i>et al</i> , 2003	57	1996-2002	45	nr	nr	nr
Cahu <i>et al</i> , 2009	31	2003-2008	10	100	0	0
Martino <i>et al</i> , 2015	77	2000-2010	26	80	20	0
Sauter <i>et al</i> , 2011	72	2005-2009	14	0	0	100
Sanz <i>et al</i> , 2015a	241	1997-2012	7	nr	93	7
Parody <i>et al</i> , 2006	48	1997-2005	12	58	42	0
Mulanovich <i>et al</i> , 2011	37	2001-2008	30	36	46	18
Hamza <i>et al</i> , 2004	28	1998-2003	32	33	11	56
Miyakoshi <i>et al</i> , 2007	128	2002-2005	11	nr	nr	7
Ferrá <i>et al</i> , 2010	62	2000-2007	17	nr	nr	nr
Montesinos <i>et al</i> , 2015	36	2001-2003	51	88	4	9
Saavedra <i>et al</i> , 2002	27	1997-2001	11	1	3	0
Almyroudís <i>et al</i> , 2009	15	1997-2007	26	3	1	0

nr = no reportado

### 1.2.5. Infecciones virales

Los receptores de un TSCU tienen un mayor riesgo de infecciones virales severas en comparación con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, en gran manera debido a patógenos virales que requieren un fuerte control inmunitario de células T (Szabolcs & Niedzwiecki, 2007; Hill *et al*, 2012; Silva *et al*, 2010; Vandenbosch *et al*, 2008; Beck *et al*, 2010a; Dumas *et al*, 2013). A continuación, revisaremos las infecciones virales más relevantes en el TSCU, en particular las producidas por CMV, VEB y virus herpes humano 6 (VHH-6).

#### 1.2.5.1. Infecciones por CMV

Los pacientes que reciben un TSCU tienen un alto riesgo de infección y enfermedad por CMV debido a la pobre reconstitución inmune celular mediada por las células T (Brown & Boussiotis, 2008a). Sin embargo, la incidencia, los resultados clínicos y los factores de riesgo para la infección y enfermedad por CMV después de un TSCU han sido escasamente investigados y varían considerablemente entre los diferentes centros trasplantadores (Beck *et al*, 2010a; Montesinos *et al*, 2009; Walker *et al*, 2007; Tomonari *et al*, 2008; Takami *et al*, 2005; Matsumura *et al*, 2007; Milano *et al*, 2011; Park *et al*, 2015; Mikulska *et al*, 2012; Tong *et al*, 2013; Dahi *et al*, 2015). Se han observado ratios más altas de infección y enfermedad por CMV en receptores CMV seropositivos que desarrollan EICH aguda o crónica extensa (Walker *et al*, 2007).

Solamente dos estudios retrospectivos han comparado la infección y la enfermedad por CMV en TSCU u otras fuentes de progenitores hematopoyéticos (Walker *et al*, 2007; Mikulska *et al*, 2012). El primero de estos estudios (Walker *et al*, 2007; Mikulska *et al*, 2012) analizó los episodios infecciosos por CMV en 753 pacientes consecutivos sometidos a alo-TPH. La incidencia acumulada de infección y enfermedad por CMV a 6 meses en los pacientes sometidos a TSCU fue de 21% y 6%, respectivamente. Estos resultados fueron muy similares a los observados en receptores de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica o médula ósea. Destacando que la infección por CMV no tuvo un impacto adverso en la supervivencia. El otro estudio comparó la infección por CMV en 80 pacientes sometidos a TSCU y 85 receptores de progenitores hematopoyéticos de donantes no emparentados compatibles e incompatibles (Walker *et al*, 2007; Mikulska *et al*, 2012). Una mayor incidencia de infección tardía por CMV y una mayor duración de las infecciones fue observada en los

pacientes sometidos a TSCU en comparación con los pacientes en que el donante y receptor eran seropositivos. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad.

La eficacia relativa de la profilaxis universal comparado con la estrategia anticipada (preemptive) es complicada de establecer. Los pacientes CMV seropositivos que no reciben profilaxis tienen una mayor incidencia de infección por CMV, oscilando del 70% al 100% en el día 100, y con una presentación más precoz (Walker *et al*, 2007; Tomonari *et al*, 2003; Takami *et al*, 2005; Matsumura *et al*, 2007; Dahi *et al*, 2015). En cambio, la incidencia de infección por CMV osciló entre el 41% a 79% en estudios que usaron profilaxis con dosis altas de aciclovir, ganciclovir o valganciclovir (Beck *et al*, 2010a; Walker *et al*, 2007; Milano *et al*, 2011; Tomonari *et al*, 2003; Tong *et al*, 2013; Montesinos *et al*, 2009; Knoll *et al*, 2018; Hill *et al*, 2018). La incidencia de enfermedad por CMV tras el TSCU oscila entre el 1% y 18%, según los regímenes de acondicionamiento utilizados, los métodos de prevención del CMV, las características de los pacientes y otras variables (Beck *et al*, 2010a; Walker *et al*, 2007; Tomonari *et al*, 2003; Takami *et al*, 2005; Park *et al*, 2015; Dahi *et al*, 2015; Montesinos *et al*, 2009; Knoll *et al*, 2018; Hill *et al*, 2018).

Usando una estrategia de terapia preemptive con ganciclovir o foscarnet en una serie de 140 pacientes sometidos a TSCU, se observó una incidencia de enfermedad por CMV del 16% a día +100 (Matsumura *et al*, 2007). En nuestro grupo, utilizando profilaxis con ganciclovir endovenoso o valganciclovir oral, el riesgo de enfermedad CMV en receptores CMV-seropositivos fue del 3% al día +100 pero aumentó al 12% al año del trasplante (Montesinos *et al*, 2009). Este hallazgo es consistente con estudios previos que apoyan la hipótesis de que la profilaxis frente a CMV retrasaría la reconstitución inmunitaria específica de células T frente al CMV (Boeckh *et al*, 2003). Con esta estrategia profiláctica, observamos una supervivencia global, una MSR y una mortalidad relacionada con la infección similar tanto en pacientes seropositivos como en seronegativos a CMV, sugiriendo que la profilaxis con ganciclovir endovenoso o con valganciclovir oral, puede contrapesar la potencial desventaja en la supervivencia en pacientes CMV seropositivos en el contexto del TSCU (Montesinos *et al*, 2009).

#### 1.2.5.2. **Infecciones por VEB**

La reactivación del VEB y la aparición de un síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado al VEB (SLPT-VEB) no parecen estar incrementados en

pacientes que reciben un TSCU con acondicionamiento mieloablativo en comparación con otros TPH de donantes no emparentados. La incidencia reportada de viremia por VEB o SLPT-VEB en este escenario es del 3-5% (Brunstein *et al*, 2006; Dumas *et al*, 2013; Sanz *et al*, 2015b). Sin embargo, las complicaciones relacionadas con el VEB aumentan significativamente después de un TSCU utilizando ATG en el acondicionamiento de intensidad reducida, con una incidencia de viremia por VEB y SLPT-VEB del 18% y 13%, respectivamente (Brunstein *et al*, 2006; Dumas *et al*, 2013; Sanz *et al*, 2015b; Barker *et al*, 2001; Blaes *et al*, 2010). Otro hallazgo de interés en nuestra experiencia es la mayor incidencia de SLPT-VEB en pacientes con enfermedad de Hodgkin, con independencia del tipo de acondicionamiento (Piñana *et al*, 2016; Sanz *et al*, 2014). Los rasgos clínicos del SLPT-VEB en los pacientes sometidos a TSCU muestran algunas diferencias con los que se desarrollan en pacientes sometidos a otros TPH e incluso tras trasplantes de órganos sólidos (Dierickx & Habermann, 2018; Romero *et al*, 2018). El SLPT-VEB en pacientes sometidos a TSCU suele tener una presentación más precoz, una mayor frecuencia de diseminación de la enfermedad y una afectación extranodal que generalmente afecta al hígado y bazo (Dumas *et al*, 2013; Piñana *et al*, 2016; Sanz *et al*, 2014). El curso clínico es agresivo con una elevada mortalidad a pesar de la administración de rituximab o quimioterapia (Piñana *et al*, 2016; Sanz *et al*, 2014; Brunstein *et al*, 2011; Blaes *et al*, 2010).

### 1.2.5.3. **Infecciones por VHH-6**

La reactivación VHH-6 es frecuente tras el TSCU y puede detectarse en más del 80% de los pacientes en el período precoz postrasplante (Hill *et al*, 2012; Chevallier *et al*, 2010; Sashihara *et al*, 2002; Yamane *et al*, 2007; Zerr, 2012; Olson *et al*, 2014). El significado clínico de la reactivación viral es controvertido. No obstante, se ha asociado con encefalitis, pancitopenia, retraso en el injerto, rash cutáneo, hepatitis, neumonía intersticial y mayor riesgo de desarrollo de EICH agudo, entre otros. Un metanálisis mostró un aumento en la prevalencia de la reactivación de VHH-6 y una mayor severidad en la enfermedad asociada al VHH-6 en pacientes sometidos a TSCU en comparación con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, recomendando una monitorización más estrecha frente a la reactivación por VHH-6 en este escenario (Scheurer *et al*, 2012).

Un estudio llevado a cabo en una serie de 92 pacientes sometidos a TSCU mostraron una reactivación del VHH-6 en el 65% de los casos. La reactivación no estaba

significativamente influenciada por ninguna característica del paciente, de la enfermedad o de la estrategia de infusión de progenitores hematopoyéticos (1-2 UCU o haplo-cord). Tampoco observaron ningún impacto de la reactivación del VHH-6 en la recuperación en la cifra de neutrófilos o plaquetas, ni en la supervivencia libre de recaída. Sin embargo, la reactivación VHH-6 estaba asociada con el subsiguiente desarrollo de EICH aguda (Cirrone *et al*, 2016).

Recientemente, en un ensayo multicéntrico prospectivo, se ha investigado los efectos del foscarnet profiláctico sobre la reactivación del VHH-6, la encefalitis y la EICH en pacientes sometidos a TSCU (Ogata *et al*, 2018). Las conclusiones fueron que el foscarnet consiguió disminuir significativamente la reactivación del VHH-6 comparado con una cohorte histórica, pero no logró prevenir el desarrollo de la encefalitis. Además, la supresión de la reactivación del VHH-6 no mostró tener ningún impacto en la reducción de la incidencia de la EICH aguda.

En definitiva, las complicaciones infecciosas son una de las principales causas de muerte relacionadas con el procedimiento en el TSCU. El conocimiento de la incidencia, cronología, factores de riesgo y pronóstico de las distintas infecciones en el TSCU es básico para planificar las distintas estrategias diagnóstico-terapéuticas. Por este motivo, en la presente tesis se pretende revisar las complicaciones infecciosas asociadas al TSCU con el objetivo de que constituya una gran ocasión para que todos los interesados en el TSCU puedan tener una visión actualizada de un aspecto fundamental al problema de la infección en una larga serie de pacientes sometidos a TSCU en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.



## **2. HIPÓTESIS**



El TSCU es una opción terapéutica con potencial curativo para pacientes con enfermedades hematológicas malignas u otras enfermedades con grave afectación de la hematopoyesis que carecen de un donante familiar idéntico y precisan ser trasplantados en un breve plazo. Sin embargo, una de las principales limitaciones del TSCU es la importante morbilidad y mortalidad infecciosa que se observa con este procedimiento. Un detallado conocimiento del perfil clínico y microbiológico de las infecciones que desarrollan los pacientes sometidos a un TSCU es una condición necesaria para tratar de disminuir su impacto en la morbilidad y mortalidad. Así, el análisis y la identificación de variables ligadas al paciente, a su enfermedad, al procedimiento y a la propia infección con impacto en la mortalidad infecciosa, podrían ser de notable ayuda para la implementación de medidas profilácticas y terapéuticas apropiadas para disminuir la morbilidad y mortalidad relacionada con las infecciones.



### **3. OBJETIVOS**



El objetivo general de la tesis es realizar un análisis de los episodios infecciosos en una amplia serie de pacientes sometidos a TSCU con acondicionamiento mieloablativo en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. La intención primigenia de dicho análisis es profundizar en el conocimiento de la morbilidad y mortalidad relacionada con las infecciones, que pueda servir de base para la implementación de medidas preventivas y terapéuticas más eficaces. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar la incidencia, características y distribución de las infecciones presentes en una serie de pacientes con enfermedades hematológicas malignas de una sola institución.
2. Determinar la influencia de los distintos tipos de episodios infecciosos en los resultados del TSCU.
3. Identificar factores de riesgo en los distintos tipos de episodios infecciosos.
4. Proponer la implementación de medidas de prevención y tratamiento de los distintos tipos de infección en el procedimiento del TSCU basados en la información obtenida en los estudios de factores pronósticos.



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



#### **4.1. Pacientes**

Se incluyeron en el estudio 205 pacientes consecutivos adultos con enfermedades hematológicas malignas en los que se realizó un TSCU de DNE con acondicionamiento mieloablativo entre enero 2007 y febrero 2017 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

#### **4.2. Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron en el estudio los pacientes que reunían los siguientes criterios de elegibilidad:

- Enfermedad hematológica maligna en la que la indicación de un trasplante alogénico se pensó era la mejor estrategia terapéutica.
- Ausencia de un donante familiar apropiado (HLA idéntico o con una única disparidad).
- Necesidad de un trasplante urgente o ausencia de un DNE HLA-idéntico después de una búsqueda en registros internacionales en un periodo de 3 meses.
- Disponibilidad de una UCU cumpliendo los requisitos mínimos establecidos, tanto de compatibilidad HLA entre donante y receptor como de la dosis celular de la unidad (ver sección 4.3. Selección de la unidad de SCU).
- Firma de un consentimiento informado que fue redactado de acuerdo a las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki.

Los diferentes protocolos fueron aprobados por el comité de ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

#### **4.3. Selección de la unidad de SCU**

Todas las búsquedas de unidades de SCU fueron realizadas a través del Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO). Para la selección de la unidad de SCU apropiada, ésta debía de cumplir los siguientes requisitos:

1. Compartir al menos cuatro antígenos HLA con el receptor (antígenos HLA de clase I [A y B] determinado por serología o por tipificación de baja resolución y

antígenos de clase II [DRB1] por alta resolución).

2. En lo que respecta a la dosis celular, se evaluó la celularidad total de la UCU sin tener en cuenta el peso del receptor. Los requisitos mínimos exigidos fueron:
  - a. Células nucleadas totales (CNT)  $\geq 150 \times 10^7$
  - b. Células CD34<sup>+</sup>  $\geq 70 \times 10^5$

#### **4.4. Tipificación HLA de los pacientes y los donantes**

La tipificación HLA de los pacientes y de las unidades de SCU fue siempre confirmada en el laboratorio de histocompatibilidad del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. La tipificación serológica de los antígenos HLA de clase I se realizó con una técnica estándar de microlinfocitotoxicidad dependiente de complemento (Terasaki & McClelland, 1964). El genotipado HLA-A, -B, -C, -DRB, -DQA1, y -DQB1 por baja o alta resolución fue hecho por una técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con cebadores específicos de secuencia (SSP-PCR) (Olerup & Zetterquist, 1992) y el genotipado de HLA-DPB1 por alta resolución por PCR e hibridación reversa con sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia (SSO-PCR) (Buyse *et al*, 1993)

#### **4.5. Descripción del proceso de indicación de la modalidad de TPH, fuente de progenitores y tipo de acondicionamiento**

La indicación definitiva del TPH y la elección de la modalidad de trasplante, así como de la fuente de progenitores hematopoyéticos y la intensidad del acondicionamiento se decidieron colegiadamente en una sesión específica semanal concebida para este fin. En esta sesión se hace una descripción pormenorizada de las circunstancias clínicas que concurren en cada caso y que justifican la indicación de un TPH, así como la información precisa sobre potenciales donantes y la urgencia requerida para la realización del procedimiento. En la Figura 2 se muestra un diagrama de flujo con los pasos que se siguen en el proceso para la realización de un TPH.

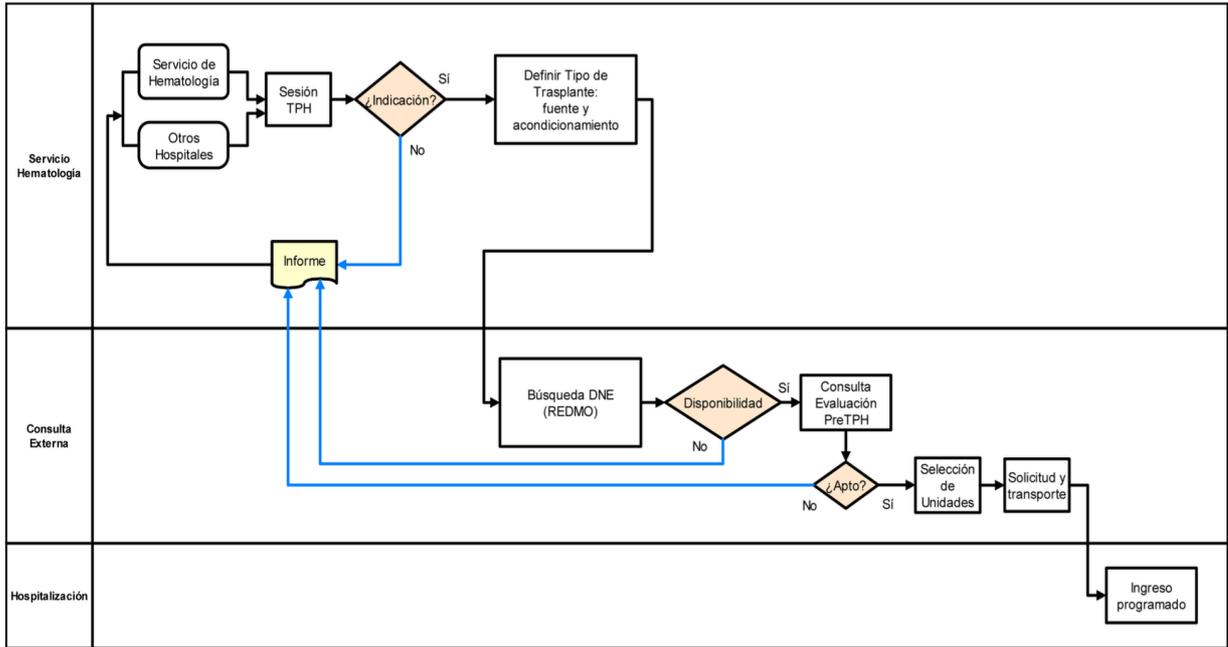


Figura 2. Proceso del TPH

#### 4.6. Regímenes de acondicionamiento

Los regímenes de acondicionamiento que se usaron durante el periodo de estudio se muestran en la Figura 3.

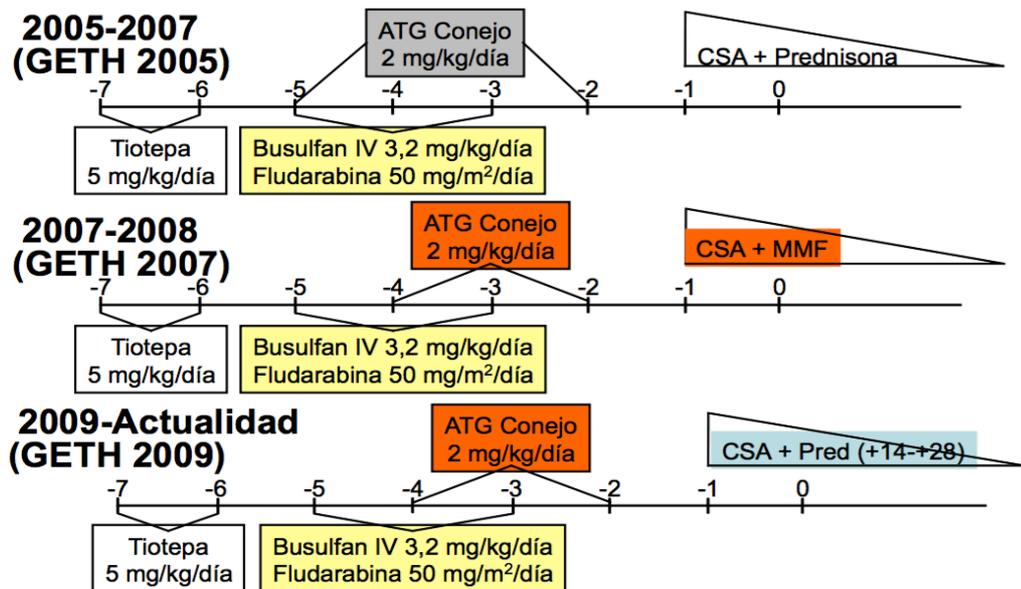


Figura 3. Acondicionamientos usados en el Hospital Universitario La Fe

#### 4.7. Manejo clínico de la EICH

Se distinguen tres periodos históricos con diferentes estrategias de profilaxis de la EICH. En todos los casos se administró ciclosporina 1,5 mg/kg/12h IV iniciando el día -1, seguido de 3-5 mg/kg/12h por vía oral cuando ello fue posible, con un descenso lento y progresivo comenzando el día +90 hasta la supresión completa del tratamiento el día +180 o antes cuando fue posible. Hasta el año 2007, la ciclosporina se combinó con prednisona 0,5 mg/kg/d los días +7 a +14, 1 mg/kg/d los días +14 a +28, con lento descenso hasta la supresión el día +180. A partir del año 2007 se sustituyó la prednisona por micofenolato de mofetilo (MFM) 15 mg/kg/12h desde el día -1 hasta el día +28. Esta misma profilaxis se utilizó en los pacientes incluidos en el ensayo clínico NiCord® (protocolo con células progenitoras derivadas de sangre de cordón umbilical expandidas *ex vivo*), suspendiendo el MFM a partir del día +60. Posteriormente, en el año 2009, se sustituye el MFM por una pauta corta de corticoides consistente en 1 mg/kg/día del día +14 al día +28. Los pacientes que desarrollaron EICH aguda recibieron tratamiento de primera línea con metilprednisolona a dosis entre 2 y 20 mg/kg/d, seguido de un descenso gradual hasta la supresión completa. Los pacientes que desarrollaron EICH crónica fueron tratados con prednisona 1 mg/kg/d. En la Tabla 4 se muestran esquemáticamente las medidas profilácticas, monitorización y tratamiento de la EICH.

**Tabla 4.** Profilaxis, monitorización y tratamiento actual de la EICH

Manejo de la EICH	Dosis y esquemas utilizados
Medidas de profilaxis	<b>CsA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mg/kg/12h IV de -1 a +1</li> <li>• 1,5 mg/kg/12h IV días +2 hasta ingesta oral</li> <li>• 2,5 mg/kg/12h oral hasta día +90</li> <li>• Reducir hasta suspender el día +180 si posible</li> </ul>
	<b>Precauciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustar dosis de CsA al iniciar itraconazol o voriconazol (disminuir 25-50% CsA) o retirar (aumentar 25-50% CsA) (el objetivo es mantener niveles entre 200-400 ng/ml, al menos en la fase precoz del alo-TPH)</li> </ul>
	<b>Prednisona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona: 1 mg/kg/día oral o IV desde el día +14 a +28</li> <li>• Suspensión brusca en +28</li> </ul>
Medidas de tratamiento	<b>Metilprednisolona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primera línea: 2 mg/kg/día</li> <li>• Segunda línea: 20 mg/kg/día x 3 días con subsecuente descenso rápido</li> </ul>

Manejo de la EICH	Dosis y esquemas utilizados
	<p><b>CsA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mantener niveles entre 200-400 ng/ml.</li> <li>Evaluar respuesta al 3º y 7º día, si progresión a los 3 días o ausencia de respuesta a los 7 días, tercera línea con Timoglobulina 1,25 mg/kg/día, a días alternos, 5-10 dosis.</li> <li>Como 4ª línea: Infliximab semanal</li> </ul>

#### 4.8. Cuidados de soporte

Todos los pacientes fueron hospitalizados en habitaciones individuales con aire a presión positiva y filtros HEPA (high-efficiency particulate air) en régimen de aislamiento invertido. El resto de medidas preventivas y terapéuticas más importantes que actualmente se usan en los pacientes sometidos a TSCU se muestran en varias tablas a continuación (Tabla 5, Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8).

**Tabla 5.** Medidas de profilaxis de las infecciones

Profilaxis	Fármacos y dosis utilizadas
Antibacteriana	<b>Ciprofloxacino</b> 500 mg/12h oral desde inicio de acondicionamiento hasta PMN > 500/mmc o hasta el inicio de antibioticoterapia IV.
Antifúngica	<b>Fluconazol</b> 100 mg/día oral o IV desde el inicio del acondicionamiento hasta el día 0; seguido de <b>Voriconazol</b> 100 mg/12h oral hasta el día +100, y/o si el paciente recibe más de 20 mg/día de prednisona como tratamiento de EICH
Antifúngica secundaria	Si IFI previa, <b>Ambisome</b> 1 mg/kg/día IV durante el acondicionamiento (si ambisome contraindicado, antifúngico de 2ª elección según valoración individual); <b>Voriconazol</b> 200 mg/12h oral o IV tras injerto mieloide (si voriconazol contraindicado, antifúngico de 2ª elección según valoración individual)
Antiviral (CMV)	<p><b>Receptor CMV negativo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Aciclovir</b> 250 mg/m<sup>2</sup>/12 h IV desde -5 hasta + 30; 400 mg/8h oral desde +30 hasta +180.</li> </ul> <p><b>Receptor CMV positivo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Aciclovir 500</b> mg/m<sup>2</sup>/8h IV desde día -5 hasta PMN &gt;1000/mmc 3 días consecutivos.</li> <li><b>Valganciclovir</b> 900 mg/día oral hasta día +180</li> </ul>
<i>Pneumocistis jiroveci</i>	<b>Cotrimoxazol</b> 160/800 mg/12h desde el ingreso hasta día -2. Reiniciar a misma dosis 2 días por semana, desde PMN > 1000/mmc 3 días consecutivos hasta un año postrasplante, o hasta que la cifra de linfocitos CD4 <sup>+</sup> sea > 400/mm <sup>3</sup> , o hasta 3 meses después de retirar la inmunosupresión si esto ocurre más tarde. Ácido fólico 1 capsula dos días por semana.

Profilaxis	Fármacos y dosis utilizadas
<i>M. tuberculosis</i>	<p>Realizar prueba de la tuberculina (Mantoux) antes del TPH. Repetirla ('booster') en un plazo de 7-10 días</p> <p>Si Mantoux <math>\geq</math> 5 mm de diámetro, iniciar isoniazida (Cemidon-B6 300 mg) 300 mg/día durante 9 meses. No administrar durante el acondicionamiento de TPH. Debe monitorizarse función hepática dependiendo de medicación concomitante (ciclosporina, voriconazol, etc.), interacciones, toxicidades, etc.</p>

**Tabla 6.** Monitorización de las infecciones

Monitorización	Estrategia
<i>Ag aspergillus</i>	<b>2 veces por semana</b> si el paciente está ingresado; <b>1 vez por semana</b> si paciente ambulatorio, pero neutropénico o con >20 mg/día de corticoides por EICH crónico
CMV	<p>En ambos, receptor negativo y positivo, monitorizar con PCR CMV en sangre 2 veces por semana desde +7 a +120; desde +120 a +180 semanalmente si hay EICH y quincenalmente si no hay EICH</p> <p><b>Si PCR positiva</b> (al menos 2 determinaciones entre 500 y 2500 copias o al menos 1 determinación con más de 2500 copias): iniciar <b>tratamiento precoz de CMV con valganciclovir</b> 900 mg/12h oral.</p> <p>Si síntomas atribuibles a enfermedad por CMV (disnea y/o neumonía; gastroenteritis; retinitis o encefalitis; pancitopenia y fiebre; cistitis), solicitar PCR CMV en sangre y pruebas diagnósticas correspondientes (Radiografía y/o TC de tórax y/o BAL con cultivo Shell-vial y PCR; endoscopia y biopsia intestinal con cultivo Shell-vial y PCR; oftalmoscopia, RNM cerebral y/o punción lumbar/humor acuoso con Shell-vial y PCR; aspirado medular con Shell-vial y PCR; orina con Shell-vial)</p>
VEB	<b>1 vez a la semana</b> desde el día +7 hasta +100, <b>cada 2 semanas</b> hasta +180 y <b>mensualmente</b> hasta el primer año. Si reactivación VEB, se solicitó TC de cuerpo entero junto con el resto de pruebas diagnósticas correspondientes según la clínica, con el objetivo de demostrar la proliferación linfoide mediante histología.

Tabla 7. Medidas de tratamiento de las infecciones

Tipo de infección	Tratamiento
Fiebre neutropénica	<b>Meropenem 1g/8h IV + Vancomicina 1g/12h IV</b>
	<b>Si alergia a <math>\beta</math>-lactámicos</b> → <b>Tigeciclina IV</b> (100 mg dosis de carga, seguido de 50 mg/12h) + <b>Amikacina IV</b> (15 mg/kg/24h). Si infección grave/shock séptico, añadir <b>Aztreonam 2 g/8h IV</b> .
	<b>Hemocultivos</b> de vía central y vena periférica antes de iniciar el antibiótico IV (aún en ausencia de fiebre) + urocultivo + radiografía de tórax. Buscar foco en la exploración física. Realizar frotis nasal y faríngeo semanal de vigilancia durante los ingresos (ver colonización por hongos filamentosos, levaduras fluconazol resistentes, <i>S. aureus</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>S. Maltophilia</i> , etc.)
	<b>Si foco infeccioso clínico</b> , aislamientos microbiológicos o 'shock' séptico □ adaptar antibioticoterapia
	<b>Si fiebre persistente &gt; 2-3d</b> □ añadir glucopéptido (Vancomicina 1g/12h IV) si el paciente no lo llevaba inicialmente. <b>En caso de nefrotoxicidad</b> , es preferible utilizar Teicoplanina o Linezolid (600 mg/12h IV) para cubrir gram positivos. <b>Retirar</b> el glucopéptido o Linezolid si no hay respuesta al antibiótico ni documentación de gram positivos tras 72 horas.
	<b>Si fiebre persistente &gt; 5-7d</b> o recaída febril tras apirexia estable □ Realizar TC de tórax y senos + solicitar Ag GM <i>Aspergillus</i> . <b>Añadir</b> antifúngico → <b>Caspofungina 50 mg/d IV</b> , con dosis de carga de 70 mg el primer día. En caso de insuficiencia hepática y/o renal, considerar <b>Anidulafungina IV</b> (dosis de carga 200 mg el primer día, seguida de 100 mg/24 h de mantenimiento)
<b>Si fiebre persistente prolongada sin documentación</b> a pesar de todas las medidas anteriores → □ Considerar rotación de <b><math>\beta</math>-lactámico</b> y/o adición de <b>Tigeciclina IV</b> (100 mg dosis de carga, seguido de 50 mg/12h).	
IFI	<b>IFI posible:</b> monoterapia con antifúngico (usar el antifúngico que correspondería según escalada para fiebre neutropénica)
	<b>IFI probable o probada:</b> biterapia con antifúngicos (la elección de los antifúngicos a combinar se valorará individualmente para cada paciente)
Infección CMV	<b>Si PCR positiva</b> (>1 entre 500 y 2500 o $\geq 1$ con más de 2500 copias) → <b>Valganciclovir 900 mg/12h x 14-21 días</b> (y > 7 d con PCR negativa). Después, una vez al día x 14-21d (si no hay EICH) o hasta que el paciente acabe la pauta de profilaxis que le corresponda.
	<b>Si enfermedad por CMV</b> (documentada o sospechada grave) asociar <b>IGIV 500 mg/kg/48h</b> hasta resolución de los síntomas (o descartar enfermedad por CMV)
Infección VEB	<b>Si PCR positiva</b> (> 900 copias/ml en 2 muestras consecutivas) o <b>SLPT-VEB</b> → las opciones terapéuticas consistieron en administrar rituximab en monoterapia, reducir la inmunosupresión y quimioinmunoterapia cuando fue posible.

Tabla 8. Otras medidas de soporte

Medida de soporte	Fármacos y dosis utilizadas
<b>Indicaciones de G-CSF</b>	Neupogen desde el día + 7 hasta PMN > 1000/mmc durante 3 días consecutivos o leucocitos > 10.000 un solo día.
	Dosis: si superficie corporal < 1,8 m <sup>2</sup> Neupogen 300 µg, 1 vial/24h subcutáneo; si superficie corporal ≥ 1,8 m <sup>2</sup> Neupogen 480 µg, 1 vial/24h subcutáneo
	Administrar G-CSF a demanda en la fase post-injerto para mantener PMN > 1000-1500/mmc (sobre todo si infección previa o concomitante)
	Administrar G-CSF si PMN < 1500/mmc por toxicidad de valganciclovir o ganciclovir. Si PMN < 500/mmc suspender valganciclovir o ganciclovir. Administrar foscarnet si toxicidad medular limitante que impida tratamiento precoz o de enfermedad por CMV con valganciclovir o ganciclovir.
<b>Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos</b>	<b>Granisetron:</b> 1 ampolla de 3 mg IV cada 24 horas <b>solo los días en los que se administra la quimioterapia</b> (se pueden dar hasta 6 mg/día si es necesario). <b>Luego suspender.</b> Lorazepam 1mg cada 8 horas oral como adyuvante si quimioterapia de alto poder emetógeno. Si a pesar de esta pauta no se controlan los vómitos, se añadirá al tratamiento Dexametasona 4 mg IV antes de la quimioterapia pudiendo repetirse la dosis hasta un total de 4 mg/6 horas).

## 4.9. Definiciones

### 4.9.1. Injerto mieloide

Se consideró injerto mieloide el primer día en el que se observó un recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a  $0,5 \times 10^9/L$  de 3 días consecutivos.

### 4.9.2. Injerto plaquetario

Se consideró injerto plaquetario el primer día en el que se observó un recuento de plaquetas igual o superior a  $20 \times 10^9/L$  sin requerir transfusión de plaquetas en 7 días consecutivos.

### 4.9.3. Fallo de injerto

Se definió como fallo primario de injerto a la ausencia de injerto mieloide en los pacientes que sobrevivieron al menos 28 días después del trasplante. El fallo secundario de injerto se definió como la pérdida de un injerto.

#### 4.9.4. Enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica

Se adoptaron los criterios estándar para la definición y gradación de la EICH aguda y crónica (Glucksberg *et al*, 1974; Przepiorka *et al*, 1995; Shulman *et al*, 1980). En la Tabla 9, Tabla 10 y Tabla 11 se muestran los criterios clínicos por órganos, en la Tabla 12 la gradación global de la EICH aguda, y en la Tabla 13 los criterios clínicos para la clasificación de la EICH crónica.

**Tabla 9.** Estadio clínico de la EICH cutánea

Estadio	Criterio clínico
+	Exantema maculopapular menor al 25% de la superficie corporal total
++	Exantema maculopapular menor al 25% de la superficie corporal total
+++	Eritrodermia generalizada
++++	Descamación y bullas

**Tabla 10.** Estadio clínico de la EICH intestinal

Estadio	Criterio clínico
+	Diarrea entre 500-1000 ml/d o náuseas persistentes
++	Diarrea entre 1000-1500 ml/d
+++	Diarrea mayor de 1500 ml/d
++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo

**Tabla 11.** Estadio clínico de la EICH hepática

Estadio	Criterio clínico
+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dl
++	Bilirrubina entre 3 y 6 mg/dl
+++	Bilirrubina entre 6 y 15 mg/dl
++++	Bilirrubina mayor de 15 mg/dl

**Tabla 12.** Grados de EICH aguda global

Grado global	Cutáneo	Hepático	Gastrointestinal	Afectación del estado general
Grado 0	0	0	0	0
Grado 1	+ / ++	0	0	0
Grado 2	+ / +++	+	+	+
Grado 3	++ / +++	++ / +++	++ / +++	++
Grado 4	++ / ++++	++ / ++++	++ / ++++	+++

**Tabla 13.** Clasificación de la EICH crónica según criterios clásicos

Extensión	Criterios
Limitada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación cutánea limitada y/o</li> <li>• Disfunción hepática debida a EICH crónica</li> </ul>
Extensa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación cutánea generalizada o</li> <li>• Afectación cutánea limitada y/o disfunción hepática debida a EICH crónica, y al menos uno de los siguientes criterios:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Histología hepática con afectación crónica agresiva, necrosis o cirrosis.</li> <li>– Afectación ocular test de Schimer &lt; de 5 m</li> <li>– Afectación de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial</li> <li>– Afectación de cualquier otro órgano diana</li> </ul> </li> </ul>

#### 4.9.5. Infecciones bacterianas

- Bacteriemia: infección con aislamiento de un microorganismo o más en hemocultivo sin foco (primaria) o con foco (secundaria) clínico. Para considerar bacteriemia por SCN se requirió el crecimiento en al menos dos hemocultivos consecutivos.
- Infección documentada microbiológicamente sin bacteriemia: infección focal documentada microbiológicamente en la muestra directa del foco sin hemocultivos positivos.

#### 4.9.6. Infecciones víricas

- Infección por CMV: detección de DNA de CMV por PCR en plasma en un paciente seronegativo a CMV (infección primaria) o un paciente seropositivo a CMV (reactivación) (Ljungman *et al*, 2002). Para el análisis, se consideró el primer episodio de infección.

- Enfermedad por CMV: presencia de síntomas y signos compatibles con daño orgánico por CMV junto con la detección de CMV mediante un método validado en la muestra clínica apropiada (Ljungman *et al*, 2002).
  - Neumonía: combinación de signos y/o síntomas de enfermedad pulmonar junto con la detección de CMV en el lavado broncoalveolar (BAL) o muestra de tejido pulmonar por cultivo, histopatología, análisis inmunohistoquímico o hibridación in situ. La detección de CMV por PCR únicamente no fue suficiente para el diagnóstico de neumonía por CMV.
  - Enfermedad gastrointestinal: combinación de síntomas del tracto gastrointestinal alto o bajo, hallazgos macroscópicos de lesiones de la mucosa por endoscopia y demostración de infección CMV (por cultivo, histopatología, análisis inmunohistoquímico o hibridación in situ) en una muestra de biopsia del tracto gastrointestinal. La detección de CMV por PCR únicamente no fue suficiente para el diagnóstico de enfermedad gastrointestinal por CMV.
  - Enfermedad en SNC: combinación de síntomas en el SNC junto con la detección de CMV por cultivo o PCR en muestras del líquido cefalorraquídeo, o en muestras de biopsia cerebral por cultivo, histopatología, análisis inmunohistoquímico o hibridación in situ.
- Infección por virus respiratorios en el tracto respiratorio superior: detección de virus respiratorios mediante PCR en muestras respiratorias junto con síntomas de vías respiratorias altas y sin infiltrados pulmonares (Hirsch *et al*, 2013; Seo *et al*, 2014).
- Infección por virus respiratorios en el tracto respiratorio inferior: detección de virus respiratorios mediante PCR en muestras respiratorias junto con síntomas de vías respiratorias bajas y sin infiltrados pulmonares (Hirsch *et al*, 2013; Seo *et al*, 2014).
- Neumonía por virus respiratorios: detección de virus respiratorios mediante PCR en muestras de secreciones respiratorias junto con hipoxia o infiltrados pulmonares (Hirsch *et al*, 2013; Seo *et al*, 2014).
- Reactivación VEB: detección de DNA de VEB en sangre en un paciente previamente infectado (anticuerpos IgG específicos contra VEB) (Styczynski *et al*, 2016).
- Síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado al VEB: diagnóstico anatomopatológico característico de síndrome linfoproliferativo junto a la detección de RNA de VEB por hibridación in situ. Se consideraron tanto los probables como los probados (Styczynski *et al*, 2016).

- Viremia por adenovirus: detección de PCR positiva para adenovirus o aislamiento del virus o detección del antígeno en sangre periférica (Matthes-Martin *et al*, 2012).
- Infección local por adenovirus: detección de PCR positiva para adenovirus, aislamiento del virus o detección de antígenos virales en tejidos o fluidos corporales diferentes a la sangre periférica (Matthes-Martin *et al*, 2012).
- Enfermedad probada por adenovirus: infección por adenovirus junto con síntomas y signos sugestivos de infección y confirmación histológica de adenovirus en el órgano afecto (Matthes-Martin *et al*, 2012; Bruno *et al*, 2003).
- Infección por VHH-6: detección de ADN de VHH-6 por PCR en sangre periférica (Ljungman *et al*, 2008).
- Encefalitis por VHH-6: síntomas y signos en SNC junto con alteraciones en resonancia nuclear magnética o cambios difusos en la electroencefalografía y detección de DNA de VHH-6 en el LCR (Ljungman *et al*, 2008).

### **4.9.7. Infecciones fúngicas invasoras**

Para establecer el diagnóstico de IFI se utilizaron los criterios de la EORTC y el MSG (De Pauw *et al*, 2008) que se detallan en la Tabla 14 y Tabla 15. Estos organismos definen:

- IFI probada: demostración de elementos fúngicos en tejidos.
- IFI posible: cuando existe al menos 1 criterio del paciente y 1 criterio clínico sin criterios micológicos positivos.
- IFI probable: la suma de, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio micológico más un criterio clínico.

**Tabla 14.** Criterios EORTC/MSG para el diagnóstico de IFI probada

Filamentosos	Levaduras
La presencia histo/citopatológica (por Grocott-Gomori o PAS) o examen directo de hifas o levaduras negras (Calcofluor) procedentes de PAAF o biopsia con evidencia (microscópica o por imagen) de daño tisular asociado	La presencia histo/citopatológica (Grocott-Gomori o PAS) o examen directo de levaduras y/o pseudohifas procedentes de PAAF o biopsia procedente de zona estéril (excluyendo mucosas)
Cultivo positivo procedente de una muestra (obtenida por procedimiento estéril) de una localización habitualmente estéril (no BAL ni senos craneales ni orina) donde existen datos clínicos o radiológicos compatibles	Cultivo positivo procedente de una muestra (obtenida por procedimiento estéril) de una localización habitualmente estéril donde existen datos clínicos o radiológicos compatibles (excepto orina, senos y mucosas)
Hemocultivo positivo para hongos acompañado de signos y síntomas clínicos relacionados en tiempo y compatibles con el hongo	El antígeno criptocócico en LCR indica criptococosis diseminada
	Hemocultivo positivo para <i>Candida</i> y otras levaduras o levaduras like en pacientes con signos y síntomas clínicos relacionados en el tiempo y compatibles con el hongo.

**Tabla 15.** Criterios EORTC/MSG para el diagnóstico de IFI probable e IFI posible

Factores del huésped	Criterios clínicos	Criterios micológicos
Neutropenia reciente < 500 neutrófilos/mmc > 10 días	Tracto respiratorio inferior (excluyendo otras posibles etiologías): la presencia de 1 de los 3 signos en TC: - Lesión/es bien circunscritas y densas con/sin signo del halo - Signo de la media luna o del aire creciente - Cavitación dentro de un área de consolidación	Directos (citología, microscopía directa o cultivo) - Micelios en esputo, BAL, cepillado bronquial o aspirados sinusal o cultivos de hongos miceliales (ej <i>Aspergillus</i> spp, <i>Fusarium</i> spp, <i>Zygomycetes</i> spp. o <i>Scedosporium</i> spp.)
Receptor de alo-TPH	Traqueobronquitis: visión durante la broncoscopia de placas, pseudomembranas, nódulos o úlceras.	Indirectos (detección de antígeno o constituyentes de la pared, en principio aplicable a aspergilosis y candidiasis y no a criptococosis ni zigomicosis) - Galactomanano en plasma, suero, BAL o LCR - $\beta$ -D-glucano en suero: IFI distinta a criptococosis o zigomiosis.
Corticoides prolongados (excepto en aspergilosis broncopulmonar alérgica) $\geq$ 0,3 mg/kg/día (equivalentes a prednisona) > de 3 semanas	Infección sinusal: imagen de sinusitis con al menos 1 de los siguientes 3 signos: - Dolor agudo localizado (incluyendo dolor irradiado a ojo) - Úlcera nasal con escara negruzca - Extensión desde los senos paranasales a barreras óseas, incluyendo órbita	
Inmunosupresores anti-linfocitos T como ciclosporina, anti-TNF $\alpha$ , anticuerpos monoclonales específicos (como alemtuzumab) o análogos de nucleósidos durante los 90 días previos	Infección SNC: 1 de los siguientes 2 signos: - Lesiones focales por imagen - Afectación meníngea en RNM o TC	
Inmunodeficiencia severa (inmunodeficiencia combinada severa o enfermedad granulomatosa crónica)	Candidiasis diseminada (signos o síntomas de sepsis indican enfermedad diseminada aguda, mientras su ausencia indica enfermedad diseminada crónica): al menos 1 de las 2 después de un episodio de candidemia en las 2 semanas previas: - Abscesos pequeños, periféricos en diana (ojo de toro) en el hígado y/p bazo - Exudados retinianos progresivos por examen oftalmológico	

#### **4.9.8. Infección no documentada microbiológicamente**

- Infección documentada clínicamente: se definió como una infección que cursa con foco clínico o por técnicas de imagen sin aislamiento microbiológico.
- Fiebre de origen desconocido: se definió como toda fiebre de  $\geq 2$  días de evolución que no se acompaña de foco clínico ni por técnicas de imagen y sin aislamiento microbiológico, pero se trató con terapia antibiótica empírica. Los episodios febriles como consecuencia de una reacción adversa farmacológica o transfusional no se incluyeron en este apartado.

#### **4.9.9. Periodos evolutivos de los episodios infecciosos**

- Precoz: desde el día 0 hasta el día +30 del trasplante
- Intermedio: desde el día +31 hasta el día +100 del trasplante
- Tardío: desde el día +101 hasta el año del trasplante
- Muy tardío: a partir del año del trasplante

#### **4.9.10. Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante**

El estado de la enfermedad en el momento del trasplante se clasificó del siguiente modo:

- Estadio precoz: pacientes con leucemia aguda, linfoma o síndrome mielodisplásico (SMD) en primera remisión completa (RC1) y leucemia mieloide crónica (LMC) en primera fase crónica.
- Estadio intermedio: pacientes con leucemia aguda, linfoma o SMD en segunda o superior remisión completa, LMC en segunda fase crónica o fase acelerada
- Estadio avanzado: leucemia aguda y linfoma refractario o en recaída, LMC en crisis blástica y anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) no tratada.

#### **4.10. Recolección, almacenamiento y gestión de los datos**

Los datos referentes a los pacientes sometidos a TSCU, así como los referentes a los detalles del procedimiento, las complicaciones, la evolución y los resultados de una serie de 'endpoints' predeterminados fueron prospectivamente recogidos en una serie de formularios tomando como base los diseñados por el EBMT, Eurocord e

CIBMTR, con una ampliación de algunos datos adicionales que responden a intereses investigacionales específicos de la Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe. Los datos fueron sistemáticamente introducidos y periódicamente actualizados en una base de datos (Microsoft Access, Microsoft Office®). Los datos considerados de interés para el propósito de esta tesis fueron seleccionados mediante una consulta SQL y exportados a una hoja de cálculo (Microsoft Excel, Microsoft Office®). Ésta última fue la fuente de datos para el análisis estadístico.

### 4.11. Análisis estadístico

Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de Chi-cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher. Se utilizó un valor de P de dos colas.

La probabilidad de infección, de injerto mieloide y plaquetario, de EICH aguda y crónica, de mortalidad sin recaída (MSR), así como la de recaída se calcularon mediante el método de incidencia acumulada (riesgo competitivo) (Gooley *et al*, 1999; Fine & Gray, 1999). Se consideraron eventos competitivos los siguientes: a) para la infección: la muerte o la recaída previa; b) para el injerto mieloide y plaquetario: la muerte precoz o la realización de un segundo trasplante sin evidencia de recuperación hematopoyética; c) para la EICH aguda: la muerte; d) para la EICH crónica: la muerte; e) para la MSR: la recaída; y f) para la recaída: la muerte sin recaída previa. El análisis actuarial de supervivencia se hizo mediante el método de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958) y para comparaciones se utilizó la prueba de log-rank (Mantel, 1966). La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron calculadas desde la fecha del trasplante considerando como eventos la muerte por cualquier causa (para SG) y la recaída o la muerte en RC (para SLE). Las variables consideradas para el análisis de factores pronósticos de los diferentes eventos se muestran en la Tabla 16.

Las variables continuas fueron categorizadas de acuerdo al punto de corte correspondientes al primer cuartil, la mediana y el tercer cuartil de cada variable. Las variables con un valor de  $P < 0,1$  fueron incluidas en los análisis multivariantes usando el método de regresión de riesgo proporcional de Cox para eventos temporales (Cox, 1972) o el método de Fine y Gray (Fine & Gray, 1999) para la incidencia acumulada. La influencia de la EICH aguda y crónica sobre los diferentes eventos se analizó mediante

el análisis multivariante de regresión de Cox siendo consideradas como covariables tiempo-dependientes.

**Tabla 16.** Variables incluidas en los estudios de factores pronósticos

Paciente	Donante/Receptor	Celularidad	Procedimiento	Tiempo dependientes
Edad	Compatibilidad HLA	CNT antes de la congelación	Año del trasplante	EICH aguda
Sexo	Compatibilidad ABO	CNT infundidas	Régimen de acondicionamiento	EICH crónica
Peso	Sexo donante - receptor	Células CD34 <sup>+</sup> antes de la congelación	Profilaxis de la EICH	
Diagnóstico		CNT infundidas		
Fase de la enfermedad		Células CD34 <sup>+</sup> infundidas		
Trasplante autólogo previo		Células CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD19 <sup>+</sup> y NK infundidas		
Serología a CMV del receptor				



## **5. RESULTADOS**



## 5.1. Descripción de la serie y resultados del trasplante

### 5.1.1. Características de los pacientes

En la Tabla 17 se muestran las características de los 205 pacientes adultos con enfermedades hematológicas malignas que recibieron un TSCU de DNE con acondicionamiento mieloablativo en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia desde enero de 2007 a febrero de 2017.

**Tabla 17.** Características de la serie global

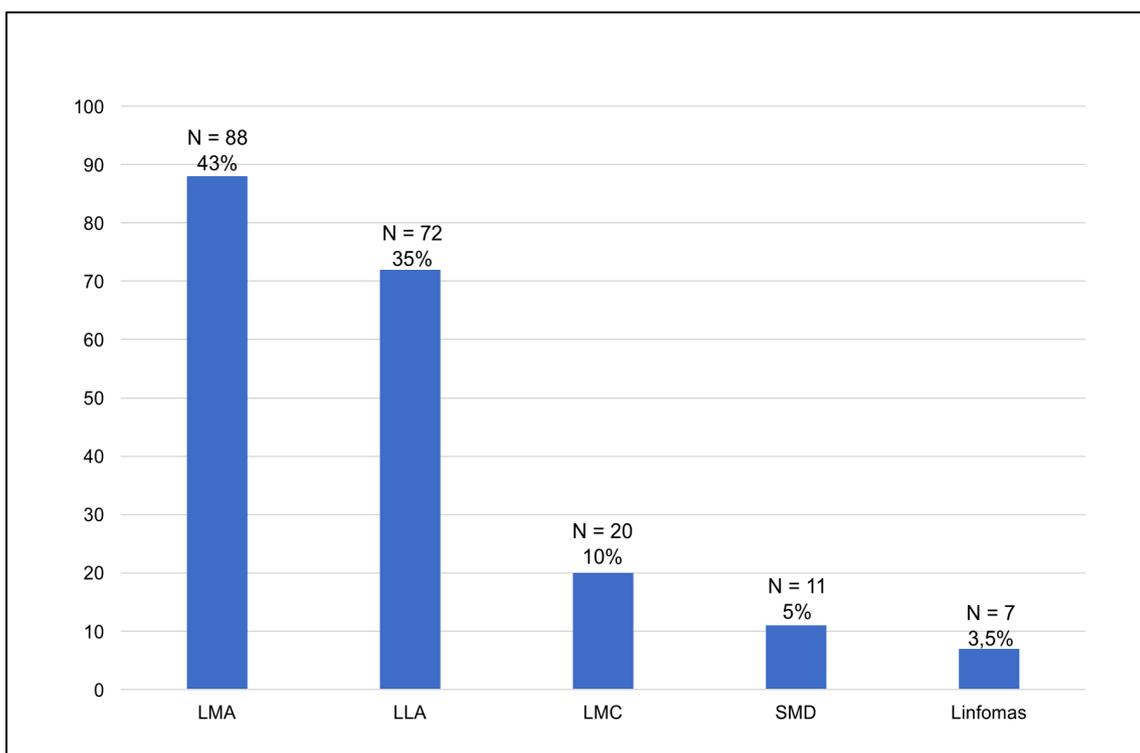
Característica	Número de pacientes
<b>Número de pacientes</b>	205
<b>Edad, años</b>	
Mediana	38
Extremos	15 - 58
<b>Grupos de edad, n (%)</b>	
15 - 20	23 (11)
21 - 30	42 (21)
31 - 40	57 (28)
41 - 50	54 (26)
> 50	29 (14)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombre	122 (59,5)
<b>Peso, kg</b>	
Mediana	71
Extremos	37 - 144
<b>Fase de la enfermedad al trasplante, n (%)</b>	
Precoz	120 (59)
Intermedio	48 (23)
Avanzado	37 (18)
<b>Diagnóstico</b>	
Leucemia mieloblástica aguda	88 (43)
Leucemia linfoblástica aguda	72 (35)
Leucemia mielóide crónica	20 (10)
Síndrome mielodisplásico	11 (5)
Leucemia linfoproliferativo crónico o linfoma	7 (3,5)
Otros*	7 (3,5)

## Resultados

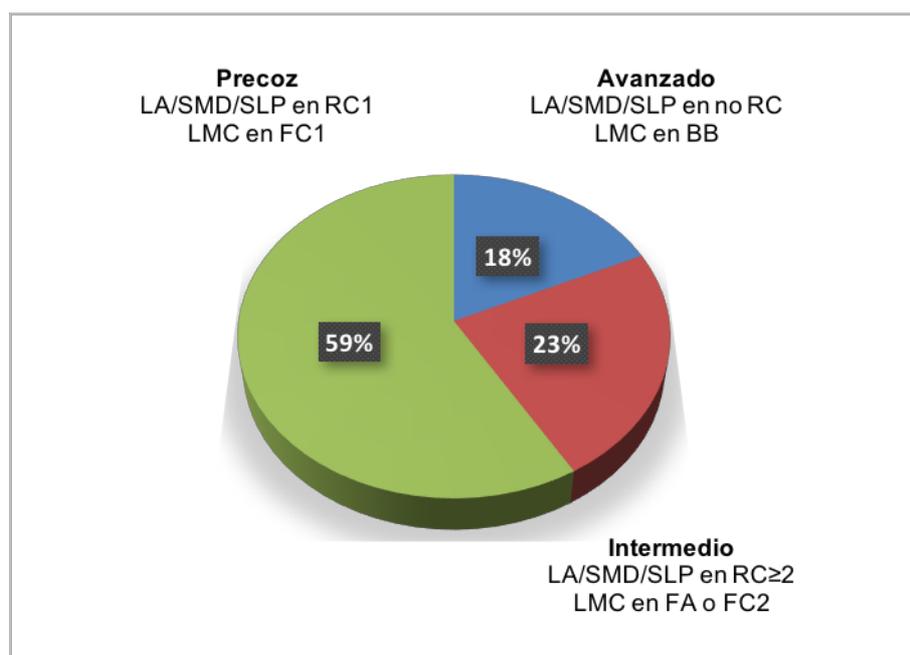
Característica	Número de pacientes
Trasplante autólogo previo, n (%)	14 (7)
Estado serológico del receptor a citomegalovirus, n (%)	
Positivo	154 (75)

\* 4 leucemias mielomonocíticas crónicas y 3 mielofibrosis

Brevemente, la mediana de edad de los pacientes trasplantados fue 38 años (extremos, 15 – 58), de los que 122 (59,5%) fueron hombres. La distribución de enfermedades y su estado en el momento del trasplante se muestran en Figura 4 y Figura 5, respectivamente. El TSCU se realizó en 14 pacientes que habían recaído tras un TPH autólogo. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos en el momento del presente análisis fue de 64 meses (extremos, 4 – 125).



**Figura 4** Distribución de las enfermedades de los pacientes sometidos a TSCU



**Figura 5.** Estadio de la enfermedad en el momento del TSCU

### 5.1.2. Características de las unidades y del procedimiento del trasplante

La procedencia de las unidades de SCU se muestra en la Tabla 18. Los bancos de unidades de cordón umbilical españoles suministraron el 51% de las unidades, siendo el de Barcelona (34%) quien lideró dicho suministro. Entre los bancos extranjeros, Estados Unidos y Francia fueron los países suministradores preferentes, con 25% y 12%, respectivamente.

**Tabla 18.** Procedencia de las UCUs

País	N (%)
<b>España</b>	105 (51)
Barcelona	70 (34)
Otros	35 (17)
<b>USA</b>	49 (25)
New York	23 (11)
Sant Louis	7 (3)
Otros	19 (9)
<b>Francia</b>	25 (12)
<b>Australia</b>	9 (4)
<b>Alemania</b>	6 (3)
<b>Otros</b>	11 (5)

En la Tabla 19 se muestran el grado de compatibilidad al sistema HLA y ABO y los emparejamientos por sexo entre donante y receptor. Excepto 5 pacientes (2%) que recibieron una unidad de SCU totalmente compatible, los restantes 200 pacientes recibieron una unidad con alguna disparidad HLA. Una disparidad en 1 y 2 de 6 antígenos entre donante y receptor ocurrió en 36 (18%) y 164 (80%) pacientes, respectivamente. Casi un tercio de los pacientes (29%) recibieron unidades de SCU con una incompatibilidad mayor al sistema ABO.

**Tabla 19.** Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo donante/receptor

Característica	N (%)
<b>Grado de compatibilidad HLA</b>	
6 de 6	5 (2)
5 de 6	36 (18)
4 de 6	164 (80)
<b>Grado de compatibilidad ABO</b>	
Mayor	60 (29)
Menor	50 (25)
Ninguna	95 (46)
<b>Emparejamiento de sexo donante – receptor</b>	
Hombre – Hombre	60 (29)
Hombre – Mujer	38 (19)
Mujer – Hombre	62 (30)
Mujer – Mujer	45 (22)

En la Tabla 20 y Tabla 21 se muestra la actividad trasplantadora en diferentes periodos, los regímenes de acondicionamiento y profilaxis de la EICH utilizados, tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las unidades de SCU.

**Tabla 20.** Características de las UCUs, acondicionamientos y profilaxis de la EICH

Característica	N (%)
<b>Año del trasplante</b>	
2007 – 2010	95 (46)
2011 – 2017	110 (54)
<b>Régimen de acondicionamiento</b>	
GETH 2005	14 (7)
GETH 2007	75 (37)
GETH 2009	102 (50)
TT + BU + FLU (EC NiCord®)	14 (7)
<b>Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped</b>	
Ciclosporina A + Prednisona (largo)	14 (7)
Ciclosporina A + Prednisona (corto)	102 (50)
Ciclosporina A + Micofenolato de mofetilo	89 (43)

**Tabla 21.** Tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las UCUs

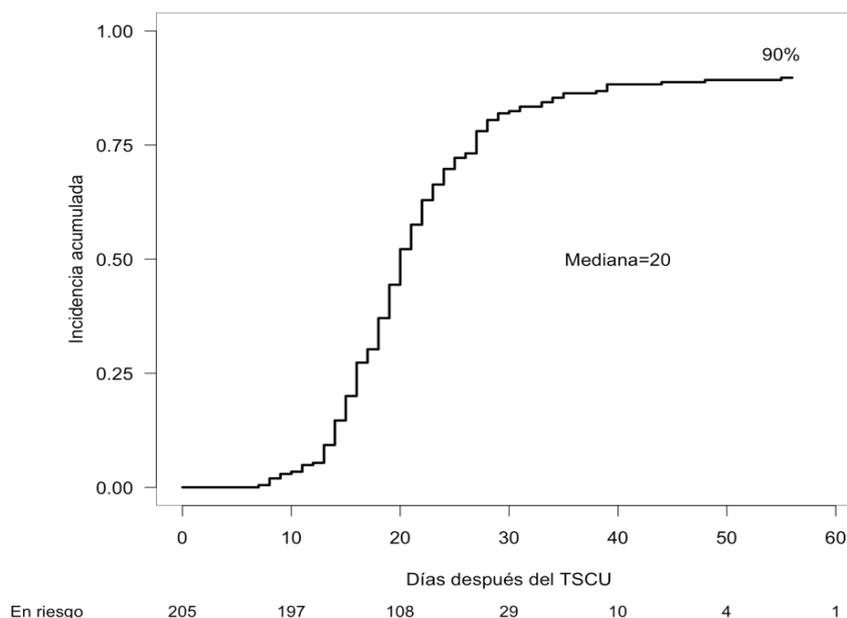
Característica	N
<b>Tiempo de almacenamiento de la unidad de SCU, meses</b>	
Mediana	26
Extremos	2 – 212
<b>Viabilidad celular, %</b>	
Mediana	75
Extremos	50 – 100
<b>Número de células nucleadas antes de la congelación, x10<sup>7</sup>/kg</b>	
Mediana	3,3
Extremos	1,5 – 9
<b>Número de células nucleadas infundidas, x10<sup>7</sup>/kg</b>	
Mediana	2,8
Extremos	1,1 – 7,2
<b>Número de células CD34<sup>+</sup> antes de la congelación, x 10<sup>5</sup>/kg</b>	
Mediana	1,77
Extremos	0,77 – 6,8
<b>Número de células CD34<sup>+</sup> infundidas, x 10<sup>5</sup>/kg</b>	
Mediana	1,59
Extremos	0,4 – 21,5 <sup>1</sup>
<b>Número de células CD3<sup>+</sup> infundidas, x 10<sup>6</sup>/kg</b>	
Mediana	4,4

Característica	N
Extremos	0,7 – 12,5
<b>Número de células CD19 infundidas, x 10<sup>6</sup>/kg</b>	
Mediana	2,2
Extremos	0,2 – 22

<sup>1</sup> un paciente incluido en ensayo clínico (NiCord®)

### 5.1.3. Injerto mieloide

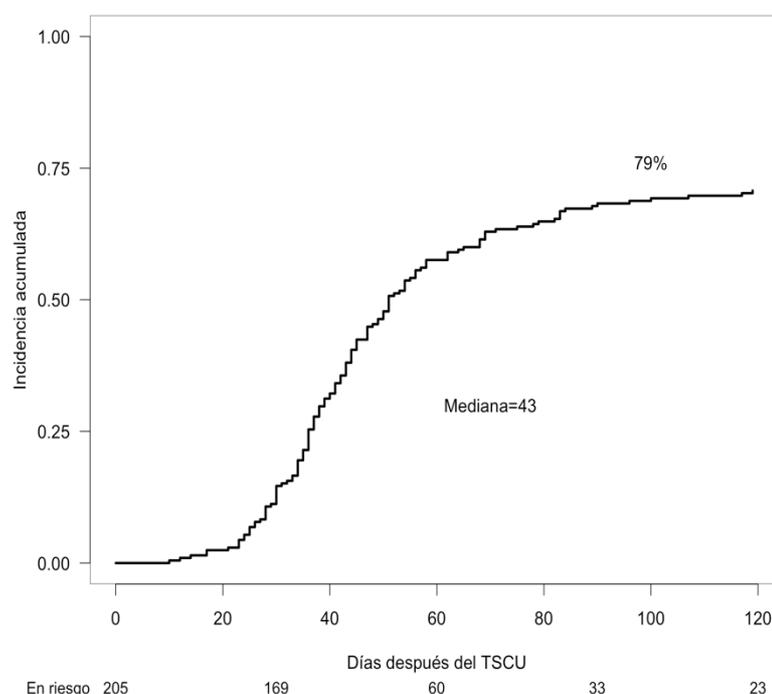
Diez pacientes murieron entre los días 8 y 35 después del TSCU sin evidencia de injerto mieloide. Once pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto. De éstos, 8 pacientes recibieron un segundo TPH como rescate (6 TPH de donante familiar haploidéntico y 2 TSCU), lográndose prendimiento hematopoyético en 7 pacientes (6 TPH haploidénticos y 1 TSCU). Cuatro pacientes con recuperación de neutrófilos los días +8, +10, + 20 y +21 perdieron posteriormente el injerto los días +269, +40, + 40 y +43, respectivamente. Los restantes 180 pacientes de la serie experimentaron un injerto mieloide en una mediana de tiempo de 20 días (extremos, 7 – 55). La incidencia acumulada de injerto mieloide a los 60 días fue del 90% (Figura 6). Todos los pacientes con injerto mieloide mostraron un quimerismo completo.



**Figura 6.** Incidencia acumulada de injerto mieloide de la serie global

### 5.1.4. Injerto plaquetario

Cincuenta y cuatro pacientes murieron entre los días 8 y 346 después del TSCU sin evidencia de injerto plaquetario. Los restantes 151 pacientes tuvieron un injerto plaquetario en una mediana de tiempo de 43 días (extremos, 10 - 185). La incidencia acumulada de injerto plaquetario a los 100 fue del 79% (Figura 7).



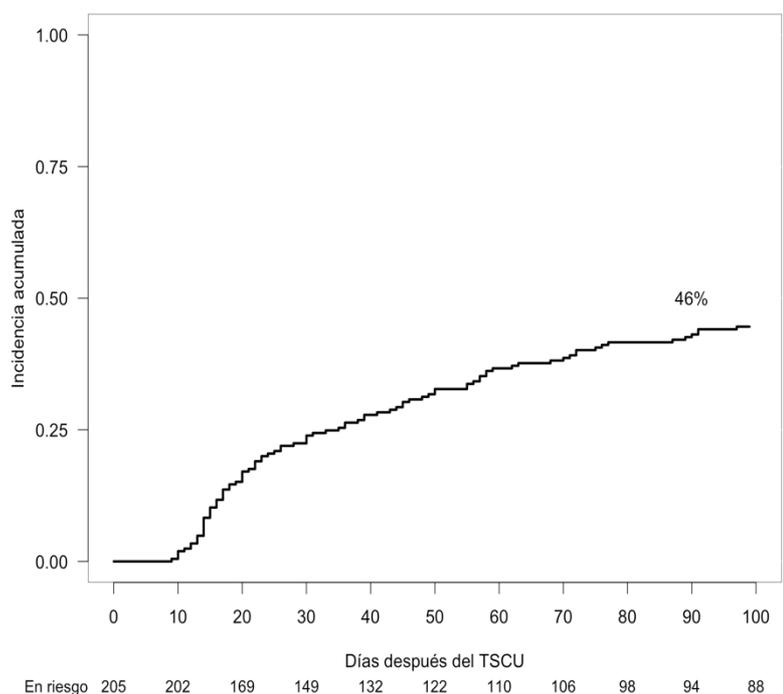
**Figura 7.** Incidencia acumulada de injerto plaquetario de la serie global

### 5.1.5. EICH aguda

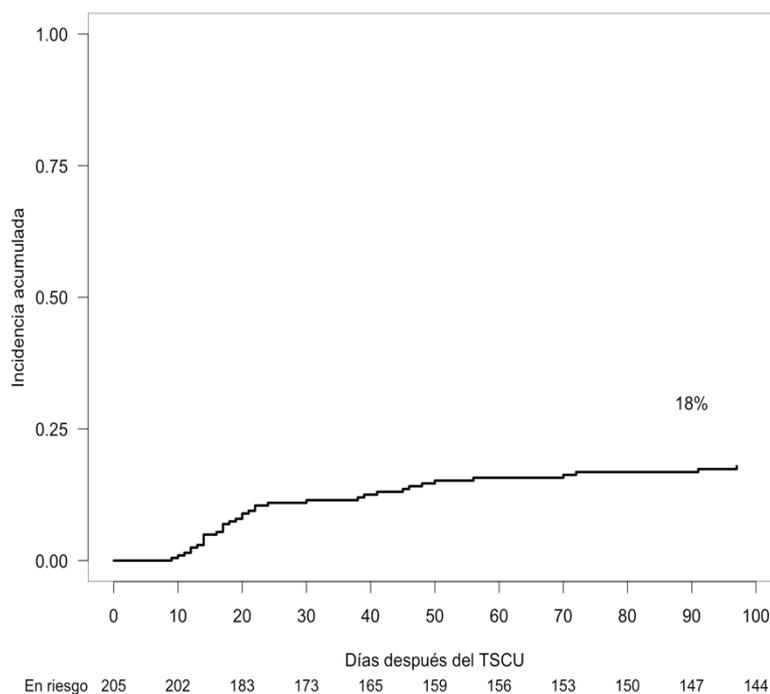
Ciento veintitrés de 194 pacientes evaluables desarrollaron una EICH aguda. En la Tabla 22 se muestran los episodios de EICH aguda por grados y localización. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado II a IV fue de 28 días (extremos, 9 – 97). La incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV y III-IV a los 100 días fue del 46% (Figura 8) y 18% (Figura 9), respectivamente.

**Tabla 22.** Grado y localización de la EICH aguda en la serie global

Localización	Total n (%)	Grado I n (%)	Grado II n (%)	Grado III n (%)	Grado IV n (%)
Cutánea	100 (51)	53 (27)	35 (18)	10 (5)	2 (1)
Gastrointestinal	60 (30)	38 (19)	6 (3)	11 (6)	5 (2)
Hepática	35 (18)	9 (5)	11 (6)	5 (2)	10 (5)
Global	123 (63)	32 (16)	56 (29)	20 (10)	15 (8)



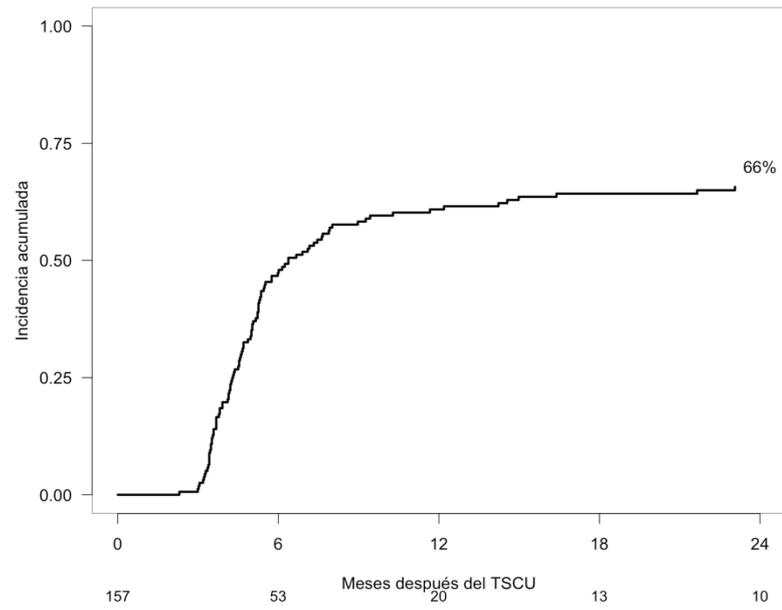
**Figura 8.** Incidencia acumulada de EICH grado II-IV de la serie global



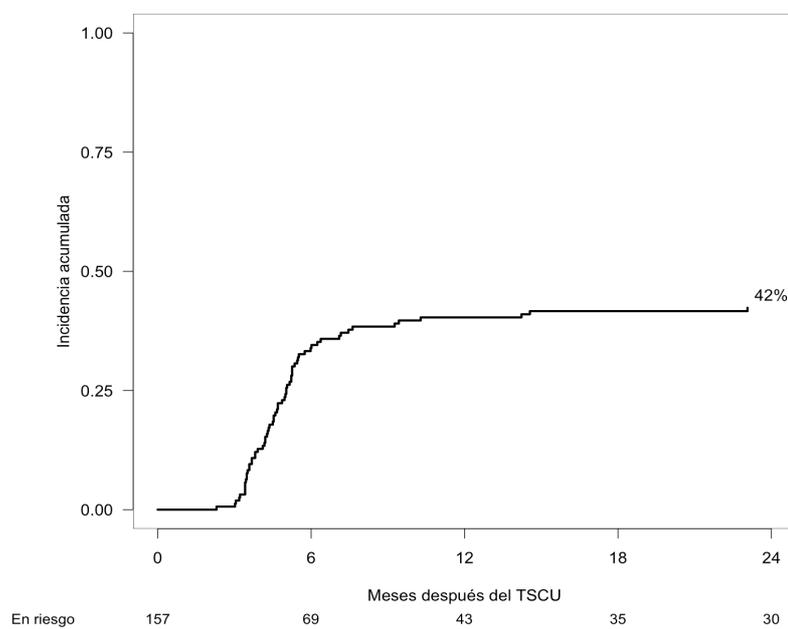
**Figura 9.** Incidencia acumulada de EICH grado III-IV de la serie global

### 5.1.6. EICH crónica

Ciento dos de 157 pacientes en riesgo desarrollaron EICH crónica. La mediana de tiempo para desarrollar EICH crónica fue de 145 días (extremos, 70 – 702). De los 102 pacientes con EICH crónica, 36 fueron limitadas y 66 extensas. La incidencia acumulada de EICH crónica global y EICH crónica extensa a los 2 años fueron 66% y 2%, respectivamente (Figura 10 y Figura 11).



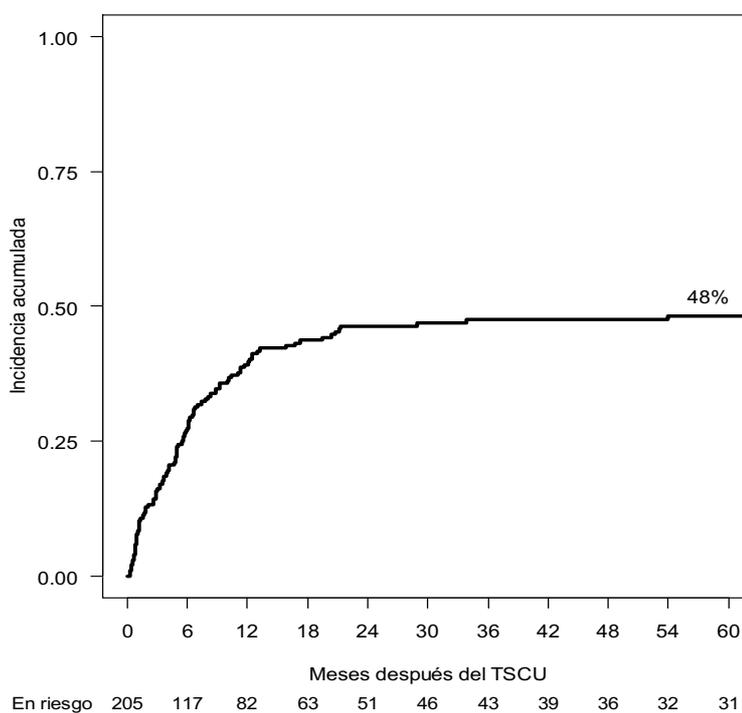
**Figura 10.** Incidencia acumulada de EICH crónico de la serie global



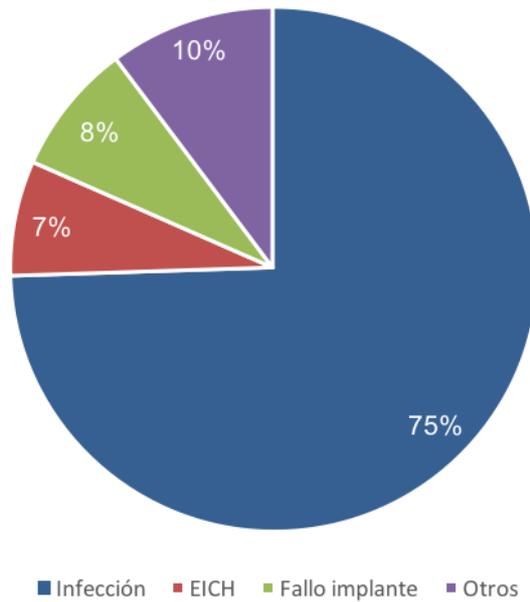
**Figura 11.** Incidencia acumulada de EICH crónico extenso de la serie global

### 5.1.7. Mortalidad sin recaída

Noventa y ocho pacientes murieron de causas no relacionadas con recaída en una mediana de tiempo de 154 días después del trasplante (extremos, 8 – 2752). La incidencia acumulada de MSR al día 100 y a los 5 años fue 16% y 48%, respectivamente (Figura 12). Las causas fueron: infección (n = 73), EICH (n = 7), neoplasia secundaria (n = 5), hemorragia (n = 4), fallo primario de injerto (n = 8) y toxicidad cardíaca (n = 1) (Figura 13).



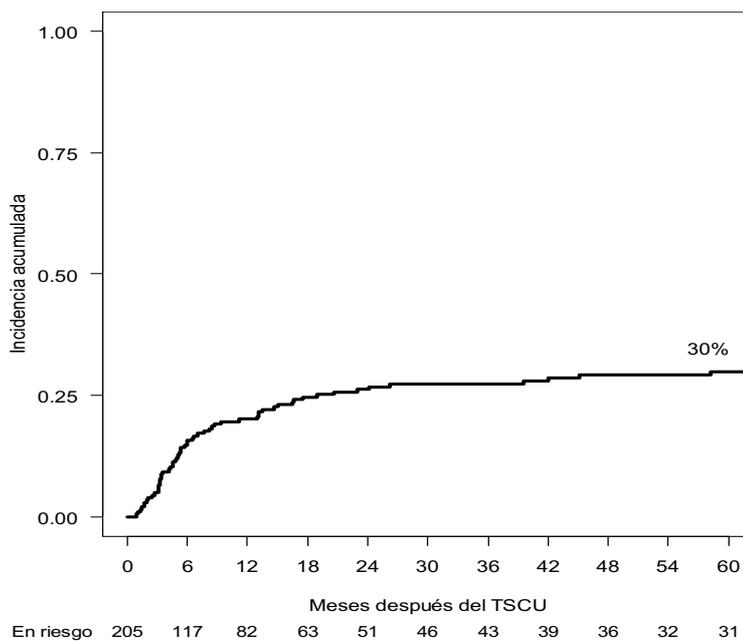
**Figura 12.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global



**Figura 13.** Causas de muerte sin recaída de la serie global

**5.1.8. Recaídas**

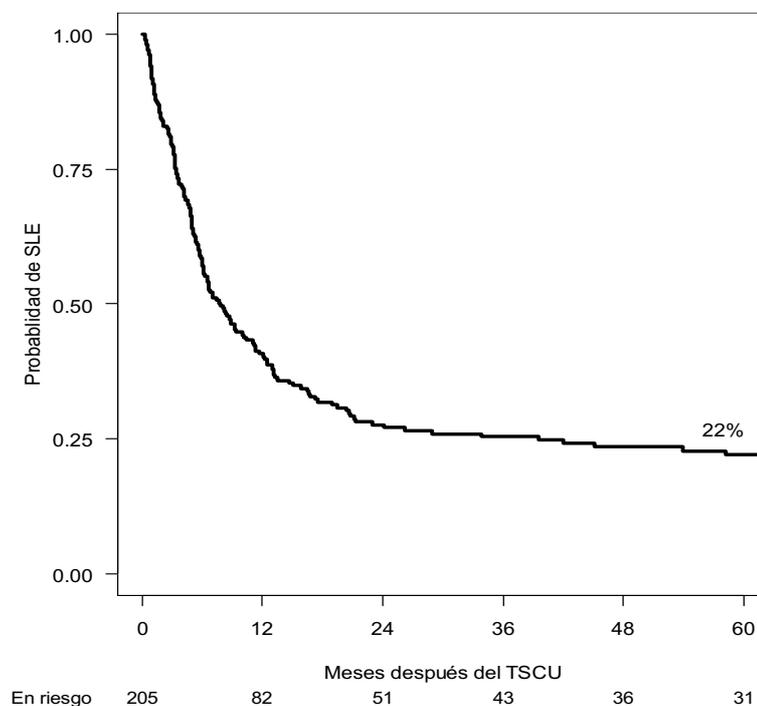
Sesenta y dos pacientes recayeron en una mediana de tiempo de 182 días (extremos, 29 – 2629) y 52 murieron en el contexto de la recaída de la enfermedad de base. La incidencia acumulada de recaída a los 5 años fue de 30% (Figura 14).



**Figura 14.** Incidencia acumulada de recaída de la serie global

### 5.1.9. Supervivencia libre de enfermedad

Cuarenta y seis pacientes permanecían vivos y libres de recaída con una mediana de tiempo post-TSCU de 72 meses (extremos, 4.5 – 128). La mediana de SLE se alcanzó a los 8 meses. La SLE estimada a 1, 3 y 5 años fue de 41% (95% IC, 34 – 47), 25% (95% IC, 19 – 31) y 22% (95% IC, 16 – 28), respectivamente (Figura 15).



**Figura 15.** Supervivencia libre de enfermedad de la serie global

### 5.1.10. Supervivencia global

Cincuenta y tres pacientes permanecían vivos con una mediana de tiempo post-TSCU de 69 meses (extremos, 4,5 – 128). La mediana de supervivencia global fue de 10 meses. La supervivencia global estimada a 1, 3 y 5 años fue de 45% (95% IC, 39 – 52), 28% (95% IC, 22 – 35) y 25% (95% IC, 19 – 31), respectivamente (Figura 16).

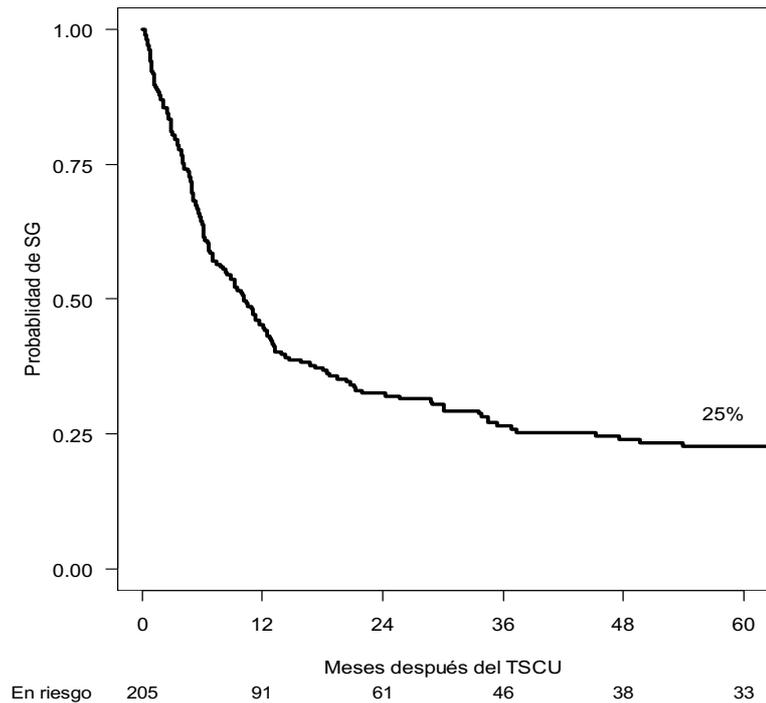


Figura 16. Supervivencia de la serie global

## 5.2. Infecciones

Se documentaron 678 episodios infecciosos en 205 pacientes sometidos a TSCU. En la Figura 17 se muestra la distribución de los episodios según su clasificación etiológica.

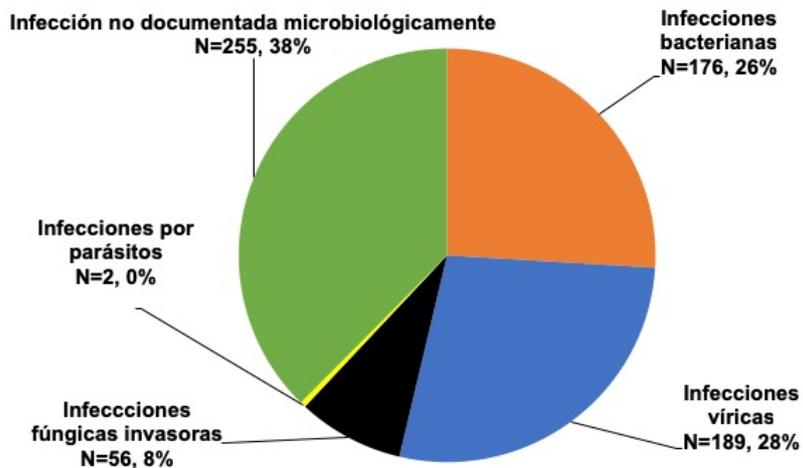


Figura 17. Distribución de los episodios infecciosos

## 5.2.1. Infecciones bacterianas

### 5.2.1.1. Bacteriemias

#### 5.2.1.1.1. Incidencia y cronología

Se documentaron 110 episodios de bacteriemias en 89 pacientes. Setenta y dos (81%) pacientes tuvieron un episodio de bacteriemia, 12 (14%) pacientes tuvieron dos episodios, 3 (3%) tuvieron tres episodios y 1 (1%) tuvo cuatro episodios. El riesgo de desarrollar al menos un episodio de bacteriemia fue de 11% al día +7, 15% al día +14, 19% al día +30, 28% al día +100, 38% al día +365 y 41% a los 3,5 años.

La mediana de tiempo hasta el inicio del primer episodio de bacteriemia fue de 32 días (extremos, -11 – 2395). Cuarenta y siete bacteriemias se documentaron en 44 pacientes antes de la recuperación de neutrófilos. La distribución de episodios de bacteriemias por períodos de tiempo después del trasplante se detalla en la Tabla 23.

**Tabla 23.** Episodios de bacteriemia de acuerdo al período del TSCU

Episodios	Período del trasplante, n (%)				Total
	Precoz	Intermedio	Tardío	Muy tardío	
Bacteriemia	48 (44)	23 (21)	29 (26)	10 (9)	110 (100)

#### 5.2.1.1.2. Microorganismos aislados

Se aislaron 124 microorganismos en 110 episodios de bacteriemias, de las que 96 fueron monobacterianas (87%) y 14 polimicrobianas (13%). Entre las primeras, 46 fueron bacterias grampositivas (41%) y 50 gramnegativas (45%). Entre las polimicrobianas, 7 fueron por bacterias gramnegativas, 5 por grampositivas y gramnegativas, uno por una gramnegativa y una levadura, y otra por dos gramnegativas y una grampositiva. Las bacterias aisladas en los sucesivos períodos del trasplante se muestran en la Tabla 24. Mientras la proporción de bacterias gramnegativas con respecto a las grampositivas fue levemente inferior durante el período precoz (ratio 0,85), ésta fue significativamente superior pasado este periodo (ratio 1,9) ( $p = 0,05$ ).

**Tabla 24.** Microorganismos causales de las bacteriemias por período del TSCU

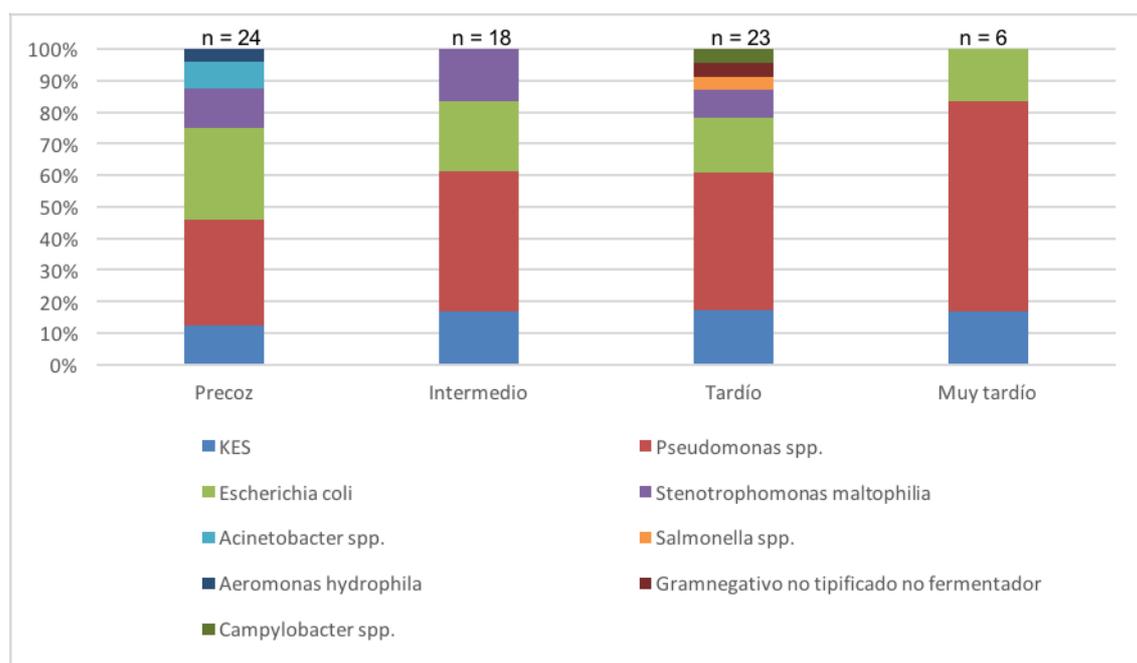
Bacterias	Período del trasplante, n (%)				Total
	Precoz	Intermedio	Tardío	Muy tardío	
<b>Total</b>	52 (42)	28 (23)	34 (27)	10 (8)	124 (100)
<b>Grampositivas</b>	28 (54)	10 (36)	11 (33)	4 (40)	53 (43)
SCN	14	5	6	2	27
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	1	0	4
<i>Enterococcus</i>	5	3	2	1	11
<i>Streptococcus viridans</i>	8	0	0	0	8
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0	0	1	0	1
<i>Streptococcus pneumonie</i>	0	0	0	1	1
<i>Nocardia</i>	0	0	1	0	1
<b>Gramnegativas</b>	24 (46)	18 (64)	23 (67)	6 (60)	71 (57)
<i>Escherichia coli</i>	7	4	4	1	16
<i>Klebsiella-Enterobacter-Serratia</i>	3	3	4	1	11
<i>Pseudomonas</i> spp.	8	8	10	4	30
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	3	2	0	8
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	0	0	0	2
<i>Salmonella</i> spp.	0	0	1	0	1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0	0	0	1
No tipificada no fermentadora	0	0	1	0	1
<i>Campylobacter</i> spp.	0	0	1	0	1

#### 5.2.1.1.2.1 Bacterias grampositivas

Se aislaron 53 bacterias grampositivas (Tabla 24). SCN fue la bacteria grampositiva predominante (51%), fundamentalmente en el periodo precoz post-trasplante, seguido de *Enterococcus* spp. (20%), *S. viridans* (15%) y *S. Aureus* (7%). SCN fue también la bacteria predominante en el resto de periodos del trasplante. Todas las bacteriemias por *S. viridans* ocurrieron en la fase neutropénica. No pudimos demostrar cambios en la distribución de bacterias grampositivas durante el periodo de estudio.

### 5.2.1.1.2.2 Bacterias gramnegativas

Se aislaron 71 bacterias gramnegativas (Tabla 24). *Pseudomonas* spp. y *E. coli* fueron las bacterias gramnegativas más frecuentemente aisladas (42% y 22%, respectivamente), seguido de *S. maltophilia* (11%). La distribución de las bacterias gramnegativas no fue distinta en los diferentes períodos del trasplante ( $p=0,9$ ) (Figura 18). No pudimos demostrar cambios en la distribución de bacterias grampositivas durante el periodo de estudio.



**Figura 18.** Distribución de bacteriemiias por gramnegativos por períodos

### 5.2.1.1.3. Focos clínicos

En 44 de las 110 bacteriemiias (40%) no pudimos documentar un foco clínico (bacteriemiias primarias), mientras que 66 (60%) se asociaban a un foco clínico. La proporción de bacterias grampositivas y gramnegativas entre las bacteriemiias primarias fue 59% y 41%, respectivamente, mientras que en las bacteriemiias secundarias fue 33% y 67%, respectivamente ( $p=0,01$ ). Hubo un predominio de bacterias gramnegativas en todos los focos clínicos, excepto en SNC, donde sólo se documentó un caso de nocardiosis (Tabla 25). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,7$ ).

**Tabla 25.** Foco clínico y microorganismo relacionado

Foco clínico	Microorganismo, n (%)	
	Grampositivo	Gramnegativo
Neumonía	6 (30)	14 (70)
Abdominal	6 (35)	11(64)
CVC	8 (36)	14 (64)
Piel/tejidos blandos	1 (20)	4 (80)
Urinario	0 (0)	1 (100)
SNC	1 (100)	0 (0)

#### 5.2.1.1.4. Mortalidad

La mortalidad según las bacterias aisladas se detalla en la Tabla 26. La tasa de mortalidad de las bacteriemias fue del 15% hasta el día +7, 35% hasta el día +30 y 54% hasta el día +100. La tasa de mortalidad en las bacteriemias por grampositivas, gramnegativas y polimicrobianas hasta el día +7 días fue del 9%, 24%, y 7%, respectivamente ( $p=0,08$ ). En cambio, las tasas de mortalidad hasta el día +30 y +100, no mostraron diferencias significativas ( $p=0,2$  y  $p=0,5$ , respectivamente). No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre las diferentes especies de bacterias grampositivas ni entre las grampositivas. Tampoco pudimos demostrar diferencias en la mortalidad asociada a las bacteriemias durante el periodo del estudio ni en los distintos periodos del trasplante. En las bacteriemias secundarias (Tabla 27), la mortalidad a los 7, 30 y 100 días de los pacientes con infección asociada al catéter venoso central fue significativamente inferior al resto de focos clínicos ( $p=0,04$ ,  $p<0,001$  y  $p<0,001$ , respectivamente).

**Tabla 26.** Mortalidad según el microorganismo

Microorganismo	Número de episodios	Mortalidad, n (%)		
		7 días	30 días	100 días
<b>Total</b>	110	17 (15)	38 (35)	59 (54)
<b>Grampositivo</b>	46	4 (9)	12 (26)	22 (48)
SCN	23	3 (13)	6 (26)	11 (48)
<i>Enterococcus</i>	9	1 (11)	3 (33)	7 (78)
<i>Streptococcus viridans</i>	7	0 (0)	2 (29)	2 (29)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0 (0)	0 (0)	1 (25)
Otros	3	0 (0)	1 (33)	1 (33)
<b>Gramnegativo</b>	50	12 (24)	19 (38)	30 (60)
<i>Escherichia coli</i>	12	2 (17)	3 (25)	7 (58)
<i>Klebsiella-Enterobacter-Serratia</i>	8	2(25)	3 (38)	5 (63)
<i>Pseudomonas</i> spp.	21	5 (24)	10 (48)	12 (57)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	1 (25)	1 (25)	2 (50)
Otras	5	2 (40)	2 (40)	4 (80)
<b>Polimicrobianas</b>	14	1 (7)	7 (50)	7 (50)

**Tabla 27.** Mortalidad por foco de las bacteriemias secundarias

Foco clínico	Número de episodios	Mortalidad, n (%)		
		7 días	30 días	100 días
Neumonía	20	5 (25)	15 (75)	17 (85)
Abdominal	17	4 (9)	12 (26)	22 (48)
CVC	22	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Piel/tejidos blandos	5	2 (40)	3 (60)	5 (100)
Urinario	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)
SNC	1	0 (0)	1 (100)	1 (100)

#### 5.2.1.1.5. Factores predictivos de bacteriemia

En la Tabla 28 se resume el análisis univariante y multivariante de los factores asociados con el desarrollo de bacteriemia. La única variable pretrasplante que mostró tener un valor pronóstico independiente fue la CNT antes de la congelación ( $p=0,003$ ), teniendo un mayor riesgo de bacteriemia los pacientes que recibieron una dosis celular

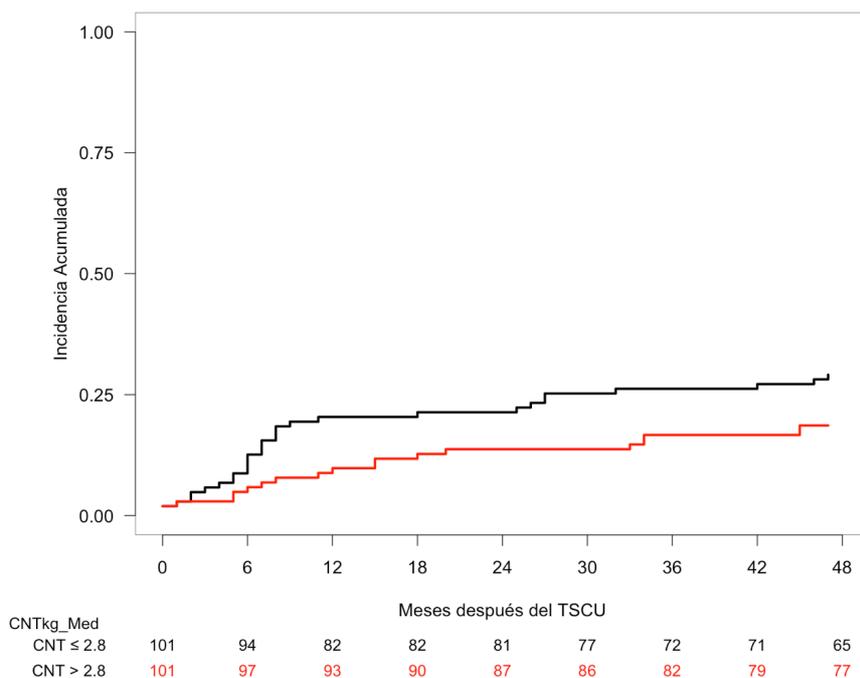
Resultados

inferior a  $2,8 \times 10^7$  por kg de peso (Figura 19). Tanto el desarrollo de EICH aguda grado II-IV como crónica extensa, consideradas como variables tiempo-dependientes, aumentaron el riesgo de bacteriemia.

**Tabla 28.** Factores de riesgo de bacteriemia

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
CNT precongelación/kg de peso	$< 2,8 \times 10^7$	34 vs. 49	0,02	0,76 (0,64-0,91)	0,003
*EICH aguda II-IV	Sí	-	-	2,4 (1,4-4,1)	0,008
*EICH crónica extenso	Sí	-	-	3,8 (1,7-9)	0,002

\* Variables tiempo-dependientes



**Figura 19.** Incidencia acumulada de bacteriemia según la CNT pre-congelación

## 5.2.1.1.6. Impacto en los resultados del trasplante

5.2.1.1.6.1 Injerto mieloide

En la Tabla 29 se resume el análisis univariante y multivariante de los factores que influyen en el injerto mieloide. Las únicas variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Momento de la bacteriemia. Los pacientes con una bacteriemia precoz, antes del día +13 del TSCU, tuvieron una recuperación mieloide más lenta que los que la desarrollaron posteriormente.
- Dosis de células CD34<sup>+</sup> infundidas. Los pacientes que recibieron una dosis de CD34<sup>+</sup> por kg de peso inferior a  $1,6 \times 10^5$  tuvieron una demora en el injerto mieloide.

**Tabla 29** Factores que influyen en el injerto mieloide

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Momento de la bacteriemia	< día 13	73 vs. 93	0,015	1,67 (1,03-2,71)	0,04
CD34 infundidas/kg	< $1,60 \times 10^5$	87 vs. 92	0,007	1,13 (1,08-1,18)	<0,0001

5.2.1.1.6.2 Mortalidad sin recaída

En la Tabla 30 se resume el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo de MSR. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Momento de la bacteriemia (p=0,007). Los pacientes que desarrollaron una bacteriemia precoz, antes del día +13 del TSCU, tuvieron una mayor MSR que los que no la desarrollaron.
- Edad del paciente (p=0,015). Los pacientes mayores de 30 años tuvieron un riesgo mayor de MSR que los más jóvenes.
- Trasplante autólogo previo (<0,0001). Los pacientes que habían recaído de un trasplante autólogo previo tuvieron un riesgo mayor de MSR que los que no habían sido autotrasplantados (ATSP).

**Tabla 30.** Factores de riesgo de MSR

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Momento de la bacteriemia	< día 13	61 vs. 41	0,006	2,61 (1,49-4,57)	0,007
Edad	> 30	33 vs. 50	0,004	1,02 (1,01-1,04)	0,015
ATSP previo	Si	41 vs. 80	<0,0001	3,8 (2,1-6,8)	<0,0001

### 5.2.1.2. Infecciones documentadas microbiológicamente sin bacteriemia

En la Tabla 31 se muestra la distribución de los focos clínicos y el periodo posttrasplante en que ocurrieron. La distribución de los focos clínicos según el momento de aparición fue distinta de acuerdo a los diferentes periodos postrasplante con un mayor número de neumonías en los periodos tardío y muy tardío y una mayor cantidad de infecciones asociadas al catéter venoso central en el periodo precoz ( $p=0,05$ ).

**Tabla 31.** Infecciones documentada microbiológicamente sin bacteriemia

Foco clínico	Número de episodios, n (%)	Período, n (%)			
		Precoz	Intermedio	Tardío	Muy tardío
Total	66 (100)	15 (23)	10 (15)	29 (44)	12 (18)
Pulmonar	19 (29)	2 (11)	0 (0)	14 (74)	3 (16)
Gastrointestinal	16 (24)	3 (19)	4 (25)	8 (50)	1 (6)
Catéter venoso central	15 (22)	6 (40)	3 (20)	2 (13)	4 (27)
Urinario	10 (15)	4 (40)	2 (20)	2 (20)	2 (20)
Articular	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Piel y tejidos blandos	2 (3)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)
SNC	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
IVRB	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

#### 5.2.1.2.1. Neumonías

En 17 pacientes se observaron 19 neumonías en una mediana de tiempo de 198 días (rango, día 11 a 2315). Hubo 7 (37%) monobacterianas y 12 (63%) polimicrobianas. En 12 (85%) de los pacientes fue la causa directa de muerte.

Los aislamientos en las neumonías monobacterianas fueron por: 1 *S. aureus*, 1 *E. faecium*, 2 *S. pneumoniae*, 1 *Acinetobacter* spp., 2 *P. aeruginosa*. La tasa de mortalidad en las monobacterianas fue del 40%. Los aislamientos en los episodios de neumonías polimicrobianas fueron por: 1 *M. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, 1 *Nocardia* spp. y *P. aeruginosa*, 1 *S. pneumoniae* y VRS, 1 *M. fortuitum* con *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, 1 *A. fumigatus* con *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*, 1 *Alternaria* spp. y *P. aeruginosa*, 1 *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa*, 1 *Aspergillus* spp. y *P. aeruginosa*, 1 *Influenza* con *Stenotrophomonas* spp. y *K. pneumoniae*, 1 *Parainfluenza* y *P. putida*, 1 *Influenza* con *P. aeruginosa* y *Aspergillus* spp., 1 *Influenza* y *P. aeruginosa*. La tasa de mortalidad en las polimicrobianas fue del 75%.

#### 5.2.1.2.2. Enterocolitis

Se observaron 16 enterocolitis en 15 pacientes sometidos a TSCU en una mediana de tiempo de 126 días (rango, día -6 a 623).

Los aislamientos en los episodios de enterocolitis monobacterianas fueron por: 4 *Clostridium* spp., 1 *Mycobacterium* spp. que fue la causa directa de la muerte, 4 *C. jejuni*, 3 *Salmonella* spp. y una *Aeromonas* spp. Los aislamientos en los episodios de enterocolitis polimicrobianas fueron por: 1 *Campylobacter* spp. con *Adenovirus*, 1 *Adenovirus* con *Clostridium* spp. y 1 *Clostridium* spp. con *Rotavirus*.

#### 5.2.1.2.3. Relacionadas con un catéter venoso central

Se evidenciaron 15 infecciones asociadas al catéter venoso central en 14 pacientes sometidos a TSCU en una mediana de tiempo de días 44 (rango, día -7 a 1415).

Los aislamientos en los episodios de infección asociada al catéter venoso central por bacterias grampositivas fueron por: 2 *S. aureus*, 1 SCN, 1 *Enterococcus* spp. y 2 *Corynebacterium* spp. Los aislamientos en los episodios de infección asociada al catéter venoso central por bacterias gramnegativas fueron por: 3 *Pseudomonas* spp., 2 *K. pneumoniae*, 1 *E. cloacae*, 1 *M. organii*. Los episodios polimicrobianos fueron 2, uno por *Pseudomonas* spp. y *S. maltophilia* y otro por *K. pneumoniae* y *E. aerogenes*.

### 5.2.1.2.4. Tracto urinario

Se documentaron 10 infecciones del tracto urinario en 9 pacientes sometidos a TSCU en una mediana de tiempo de días 49 (rango, día -7 a 496).

Los aislamientos en los episodios de infecciones del tracto urinario monobacterianas fueron por: 2 *K. pneumoniae*, 6 *E. coli* y un *E. faecium*. Los aislamientos en el episodio de infecciones del tracto urinario polimicrobiana fueron por *E. coli* y *K. pneumoniae*.

### 5.2.1.2.5. Otros focos

El resto de focos clínicos que registramos en esta serie fueron los siguientes:

- Dos infecciones de piel y tejidos blandos a 94 y 387 días postrasplante y en ambos se aisló un *S. aureus*.
- Dos infecciones del SNC en dos pacientes en los días +192 y +238 del trasplante. En un caso se aislaron *S. maltophilia* y *Acinetobacter* spp. en el estudio postmortem y en el otro *Nocardia* spp. que evolucionó favorablemente.
- Una paciente desarrolló una artritis en la rodilla por *K. pneumoniae* en el día +225 postrasplante y otro una infección de vías respiratorias bajas por *M. catarrhalis* a los 6 años después del trasplante (día +2320).

## 5.2.2. Infecciones víricas

### 5.2.2.1. CMV

#### 5.2.2.1.1. Reactivación CMV

Sesenta y siete pacientes (33%) reactivaron CMV. La mediana de reactivación fue de 51 días (extremos, 4 – 418). La incidencia acumulada de reactivación por CMV fue de 7% al día +30, 21% al día +100, 25% al día +180 y 31% al día +365. Los pacientes que reactivaron CMV tuvieron una MSR del 43% frente al 52% en los no reactivaron (p=0,7).

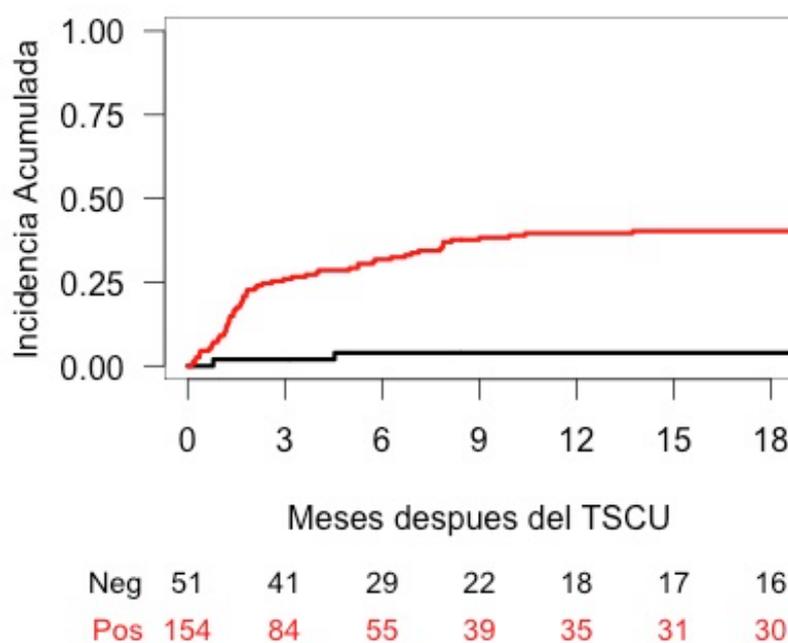
## 5.2.2.1.2. Factores de riesgo de reactivación CMV

En la Tabla 32 se resume el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo de reactivación CMV. Las únicas variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

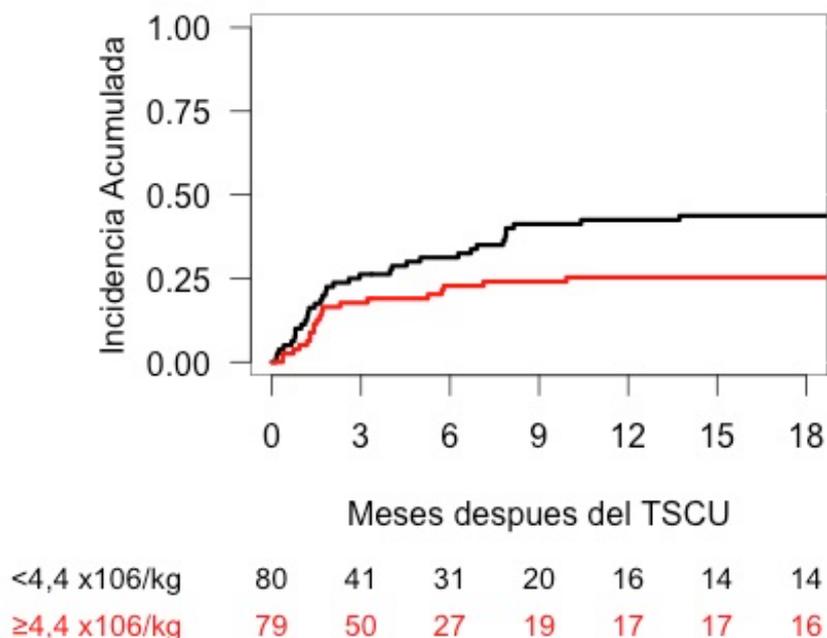
- Estatus serológico CMV del receptor ( $p=0,002$ ). Los pacientes seropositivos tuvieron un mayor riesgo (Figura 20).
- Dosis de linfocitos T CD3<sup>+</sup> x10<sup>6</sup>/kg infundidos en la unidad de SCU ( $p=0,03$ ). Los pacientes que recibieron una dosis de linfocitos T CD3<sup>+</sup> x 10<sup>6</sup> por kg de peso <4,4 x 10<sup>6</sup> tuvieron un mayor riesgo (Figura 21).

**Tabla 32.** Factores de riesgo de reactivación CMV

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (1 año)	P	HR (95% IC)	P
Estatus serológico del receptor	Seropositivo	40 vs. 4	<0.001	9,1 (2,2-37,6)	0,002
Linfocitos T CD3 <sup>+</sup> x 10 <sup>6</sup> /kg	< 4,4	43 vs. 25	0,02	1,7 (1,1-3)	0,03



**Figura 20.** Incidencia acumulada de reactivación CMV según serología del receptor



**Figura 21.** Incidencia acumulada de reactivación CMV según LT CD3+ infundidos

#### 5.2.2.1.3. Enfermedad por CMV

Nueve pacientes (4%) tuvieron enfermedad por CMV: 5 gastrointestinal, 3 SNC y una neumonía. Todos ellos fallecieron, 6 por la enfermedad CMV directamente (3 gastrointestinal, 3 SNC y el paciente con la neumonía) y los otros 3 por otras causas. La mediana de tiempo de aparición de la enfermedad por CMV fue de 146 días (extremos, 20 – 408). La incidencia acumulada de enfermedad por CMV fue de 4,4% a los 2 años.

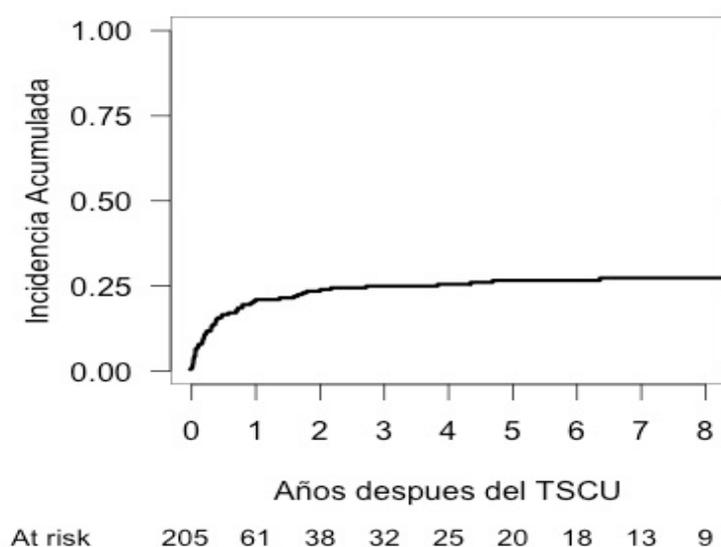
#### 5.2.2.1.4. Factores de riesgo de enfermedad CMV

La única variable con valor pronóstico para el desarrollo de enfermedad CMV fue el estatus serológico positivo CMV del receptor ( $p=0,08$ ). La incidencia acumulada de enfermedad por CMV en los pacientes seropositivos fue de 5,9%. No hubo ninguna enfermedad en pacientes CMV seronegativos.

### 5.2.2.3. Virus respiratorios

#### 5.2.2.3.1. Incidencia y cronología

Se documentaron 86 episodios de infección por virus respiratorios en 55 pacientes. Treinta (55%) pacientes tuvieron un episodio de infección de vías respiratorias, 19 (34%) tuvieron 2 episodios, 6 (11%) tuvieron 3 episodios. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 209 días (extremos, -9 – 2904). La incidencia acumulada de infección a los 8 años fue de 27% (Figura 22).

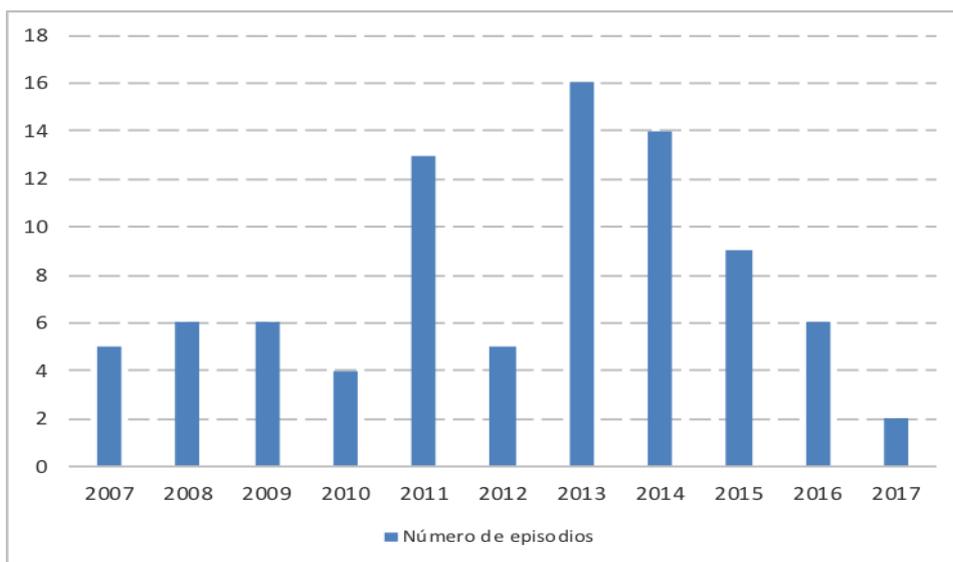


**Figura 22.** Incidencia acumulada de infección por virus respiratorios

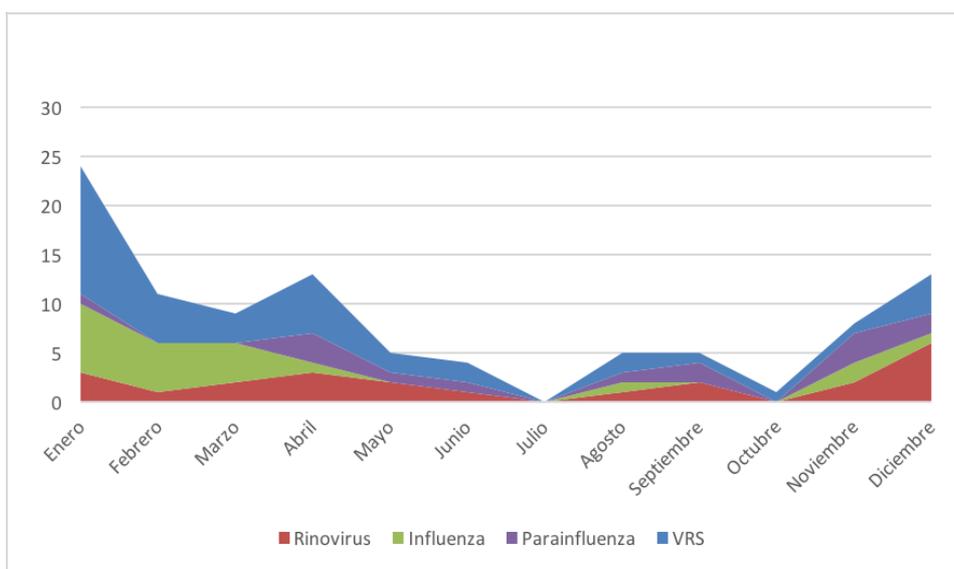
La distribución de episodios de infecciones de vías respiratorias durante el período precoz, intermedio, tardío y muy tardío del trasplante fueron 14, 12, 32 y 28, respectivamente.

La distribución anual de las infecciones por virus respiratorios durante el periodo de estudio se muestra en Figura 23. En la Figura 24 se muestra la incidencia estacional

de los virus identificados.



**Figura 23.** Distribución anual de las infecciones por virus respiratorios



**Figura 24.** Distribución mensual de las infecciones por virus respiratorios

#### 5.2.2.3.2. Microorganismos causales y focos clínicos

En 86 episodios se documentaron las siguientes infecciones virales: 40 (39%) por el virus respiratorio sincitial (VRS), 23 (22%) por rinovirus, 14 (14%) por parainfluenza, 21 (20%) por influenza, 3 (3%) por metapneumovirus y 1 (1%) por coronavirus. Sesenta y dos (72%) episodios fueron monovirales y 24 (28%)

polimicrobianos con al menos un virus. Treinta (35%) episodios fueron infecciones de vías respiratorias altas (IVRA), 28 (32%) infecciones de vías respiratorias bajas (IVRB) y 28 (32%) neumonías.

La distribución de los virus identificados en los episodios de IVRA, IVRB y neumonía se muestran en la Tabla 33, Tabla 34 y Tabla 35, respectivamente.

**Tabla 33.** Microorganismos víricos causales de las IVRA

Aislamiento	Monoviral	Polimicrobiana	Total virus, n (%)
Rinovirus	8	3	11 (30)
VRS	8	4	12 (33)
Parainfluenza	4	1	5 (14)
Influenza	4	2	6 (17)
Metapneumovirus	0	1	1 (3)
Coronavirus	0	1	1 (3)
Total	24 (67)	12 (33)	36 (100)

**Tabla 34.** Microorganismos víricos causales de las IVRB

Aislamiento	Monoviral	Polimicrobiana	Total virus, n (%)
Rinovirus	4	4	8 (23)
VRS	7	5	12 (34)
Parainfluenza	2	2	4 (11)
Influenza	8	2	10 (29)
Metapneumovirus	0	1	1 (3)
Total	21 (60)	14 (40)	35 (100)

**Tabla 35.** Microorganismos víricos causales de las neumonías

Aislamiento	Monoviral	Polimicrobiana	Total virus, n (%)
Rinovirus	3	1	4 (13)
VRS	11	5	16 (52)
Parainfluenza	2	3	5 (16)
Influenza	0	5	5 (16)
Metapneumovirus	0	1	1 (3)
Total	16 (52)	15 (48)	31 (100)

#### 5.2.2.3.3. Mortalidad

En 15 de los 86 episodios (17%), la infección vírica fue la causa directa de muerte. Todas las muertes fueron por neumonía y ninguno por IVRA o IVRB. Los 15 pacientes que fallecieron por neumonía vírica (15/28, 53%) lo hicieron en una mediana de tiempo de 27 días (extremos, 6-240). Seis de las 15 neumonías fatales (40%) fueron polimicrobianas, mientras que de las restantes fueron por: VRS 5, rinovirus 3 y parainfluenza 1. No encontramos diferencias significativas en la mortalidad en las neumonías producidas por un virus comparado con las polimicrobianas. Tampoco pudimos demostrar diferencias en la mortalidad entre los distintos virus, excepto cuando se compararon las producidas por VRS frente al resto (33% vs. 77%,  $p=0,03$ ).

La mortalidad de las neumonías víricas en el período precoz, intermedio, tardío y muy tardío del trasplante fue 1 de 4 (25%), 2 de 5 (40%), 8 de 11 (73%) y 4 de 8 (50%), respectivamente ( $p = 0,4$ ).

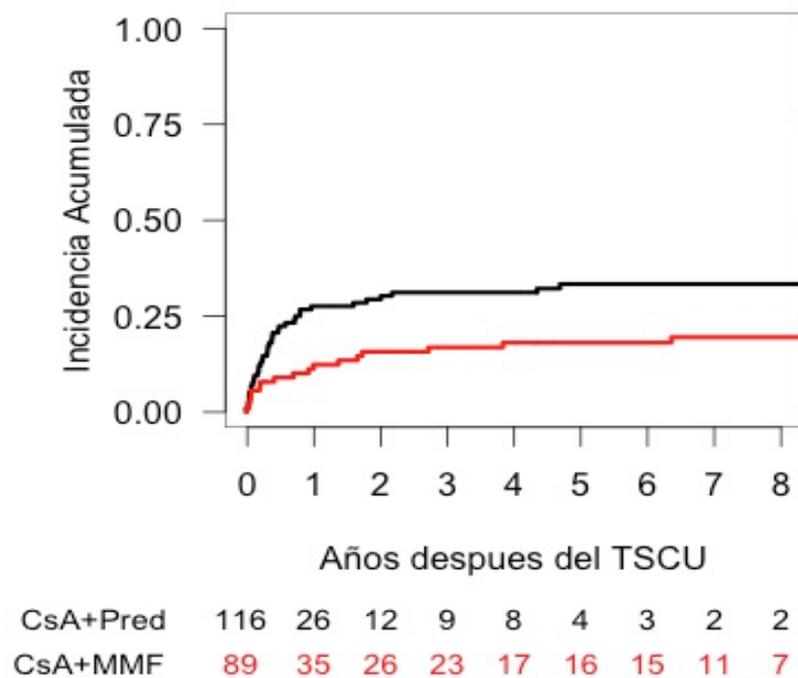
#### 5.2.2.3.4. Factores predictivos de infección por virus respiratorios

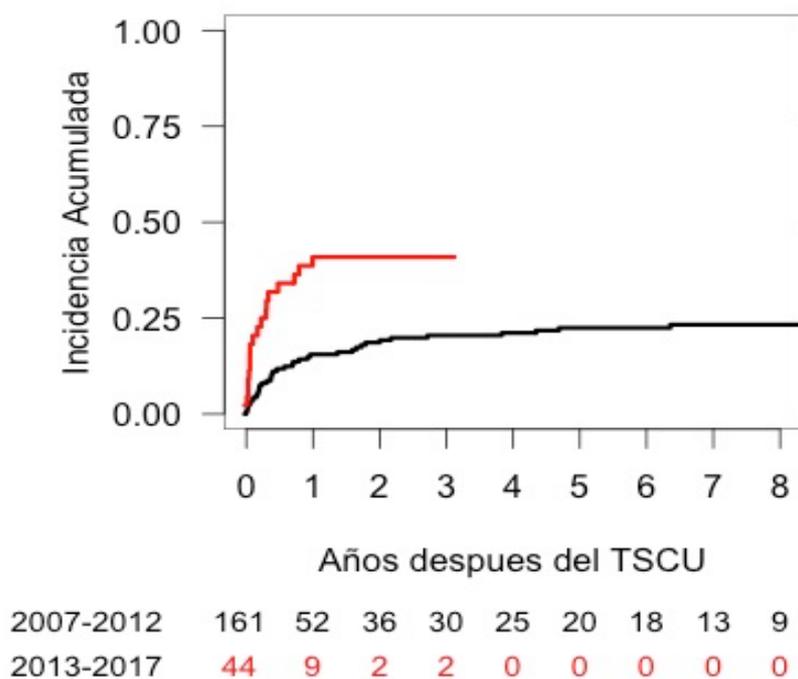
En la Tabla 36 se resume el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo de infección por virus respiratorios. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Profilaxis de la EICH ( $p=0,02$ ). Los pacientes que recibieron la profilaxis basada en prednisona tuvieron un mayor riesgo de infección por virus respiratorios (Figura 25).
- Año del trasplante ( $p=0,002$ ). Los pacientes que fueron sometidos a TSCU entre el 2007-2012 tuvieron un menor riesgo de infección por virus respiratorios (Figura 26).

**Tabla 36.** Factores de riesgo de infección por virus respiratorios

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Profilaxis EICH	Prednisona	18 vs. 33	0,02	1,8 (1,1-3,2)	0,04
Año del trasplante	2013-2017	22 vs. 41	0,002	2,1 (1,2-3,8)	0,01

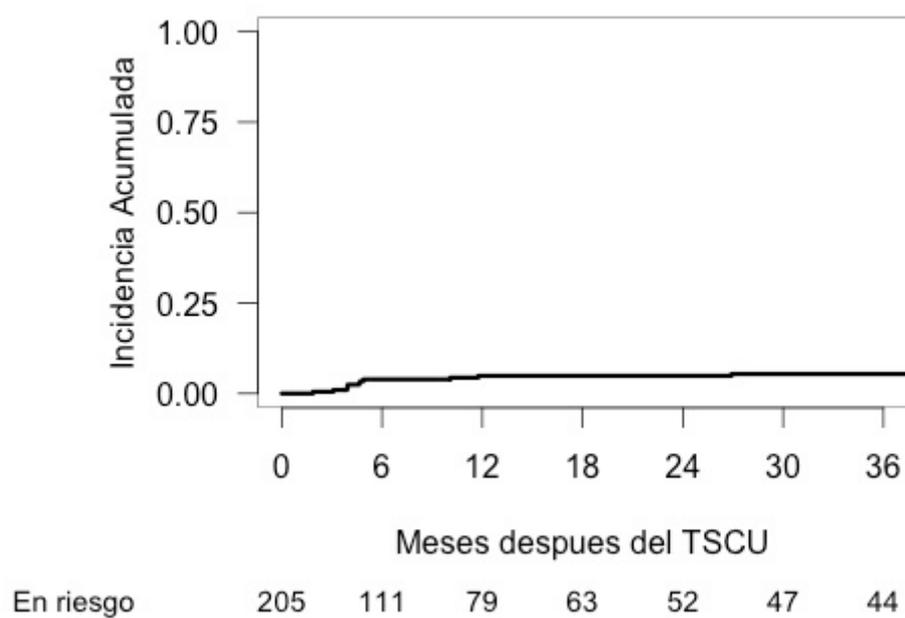
**Figura 25.** Incidencia acumulada de infección por virus respiratorios según profilaxis de EICH



**Figura 26.** Incidencia acumulada de infección por virus respiratorios según periodo histórico del TSCU

5.2.2.4. **SLPT-VEB**

Diez pacientes (5%) desarrollaron un SLPT-VEB en una mediana de tiempo de 141 días (extremos, 57 - 819) después del TSCU. Una paciente tuvo reactivación por el VEB en sangre sin evidencia de afección orgánica en el día +358 y que se resolvió con 4 dosis de rituximab. La incidencia acumulada de SLPT-VEB fue de 5,4% a 3 años (Figura 27). En la Tabla 37 se muestra las características clínicas, tratamiento y desenlace de los 10 pacientes que desarrollaron un SLPT-VEB.



**Figura 27.** Incidencia acumulada de SLPT-VEB

**Tabla 37.** Características de los episodios de SLPT-VEB

Paciente	Edad	Diagnóstico	Días del TSCU al SLPT-VEB	Presentación clínica	Tratamiento	Desenlace	Causa de muerte	Días del SLPT-VEB a muerte
1	48	LNH	819	Nodal, anillo Waldeyer, hepática y SNC	R-CHOP	Muerto	SLPT-VEB	62
2	35	LLA	307	Nodal, pulmonar y cerebral	R-CHOP + RT+ CTLs	Vivo	NA	NA
3	51	LMA	149	Nodal, hepática y esplénica	Rituximab	Muerto	SLPT-VEB	15
4	54	LMA	120	Hepática	No	Muerto	SLPT-VEB	1
5	51	LMA	119	Amigdalar	Rituximab	Vivo	NA	NA
6	46	LLA	143	Nodal, hepática y piel	R-CHOP	Muerto	SLPT-VEB	84
7	33	LH	57	Hepática y médula ósea	No	Muerto	SLPT-VEB	9
8	19	LNH	94	Nodal y hepática	R-CHOP	Muerto	EICH	252
9	35	LLA	120	Intestinal	R-CHOP	Muerto	SLPT-VEB	31
10	54	LMA	141	Esplénica	No	Muerto	SLPT-VEB	12

RT: radioterapia; CTLs: linfocitos T virus específicos frente al VEB; NA: no aplica

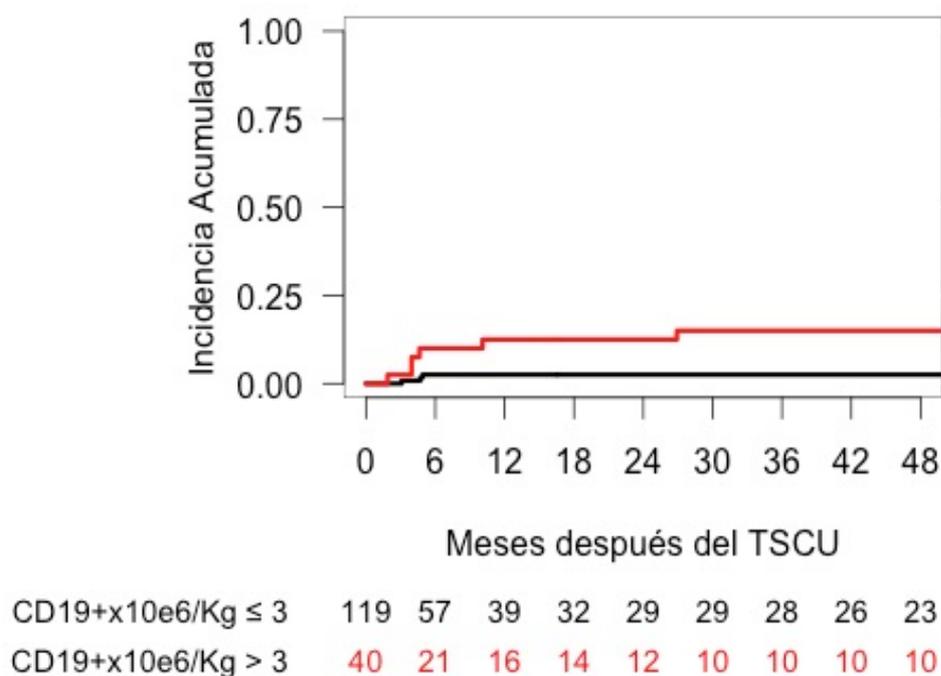
## 5.2.2.4.1. Factores predictivos de SLPT-VEB

En la Tabla 38 se resume el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para SLPT-VEB. La variable que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- Dosis de linfocitos B CD19<sup>+</sup> x10<sup>6</sup>/kg infundidos en la UCU (p=0,009). Los pacientes que recibieron una dosis de linfocitos B CD19<sup>+</sup> x 10<sup>6</sup> por kg de peso >3 x 10<sup>6</sup> tuvieron un mayor riesgo (Figura 28).

**Tabla 38.** Factores de riesgo para SLPT-VEB

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
CD19 <sup>+</sup> infundidas x 10 <sup>6</sup> /kg	> 3	2,5 vs. 15	0,003	6,3 (1,6-25)	0,009



**Figura 28.** Incidencia acumulada de SLPT-VEB según LB CD19<sup>+</sup> infundidos

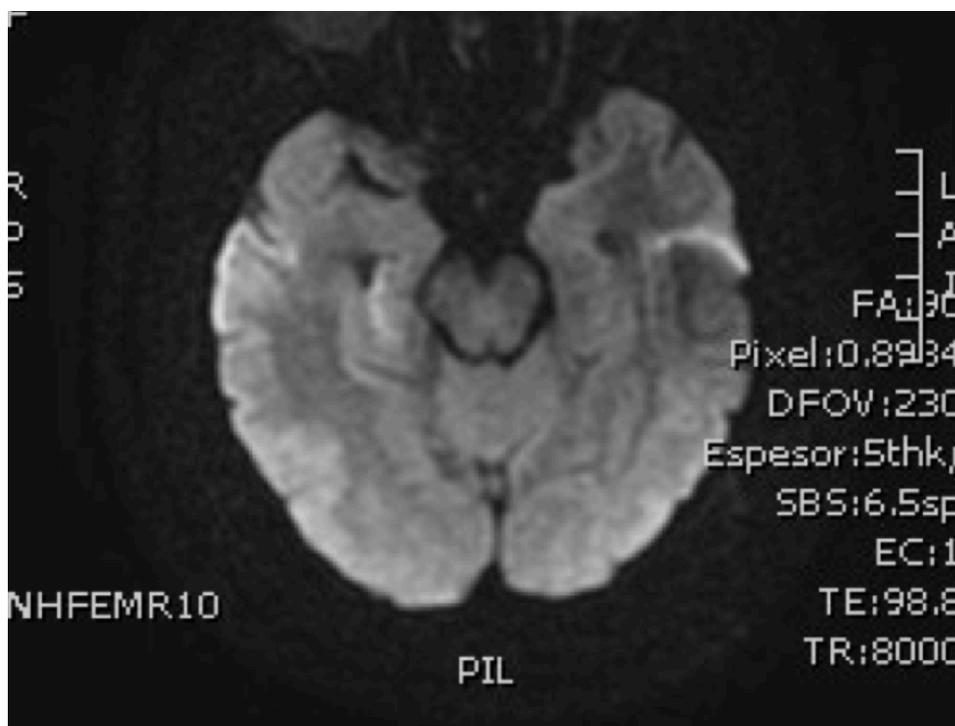
### 5.2.2.5. Adenovirus

Se documentaron tres episodios de enfermedad probada por adenovirus en el +116, +256 y +581 (diseminada) que fueron la causa directa de la muerte. Se evidenciaron tres viremias por adenovirus en el +37, +71 y +254 y fue la causa directa de la muerte en el segundo al promover un fallo de implante secundario. Hubo cinco infecciones locales por adenovirus, cuatro gastroenteritis y una cistitis hemorrágica que se resolvieron sin tratamiento antiviral.

### 5.2.2.6. Otros virus

El resto de virus que registramos en esta serie fueron los siguientes:

- Dos episodios por VHH-6. Uno fue una encefalitis con aislamiento microbiológico en líquido cefalorraquídeo en el +30 y que fue la causa directa de muerte. El otro fue una infección en el + 246 y que está vivo. En la Figura 29 se muestra la prueba de imagen de la encefalitis por el HHV-6.

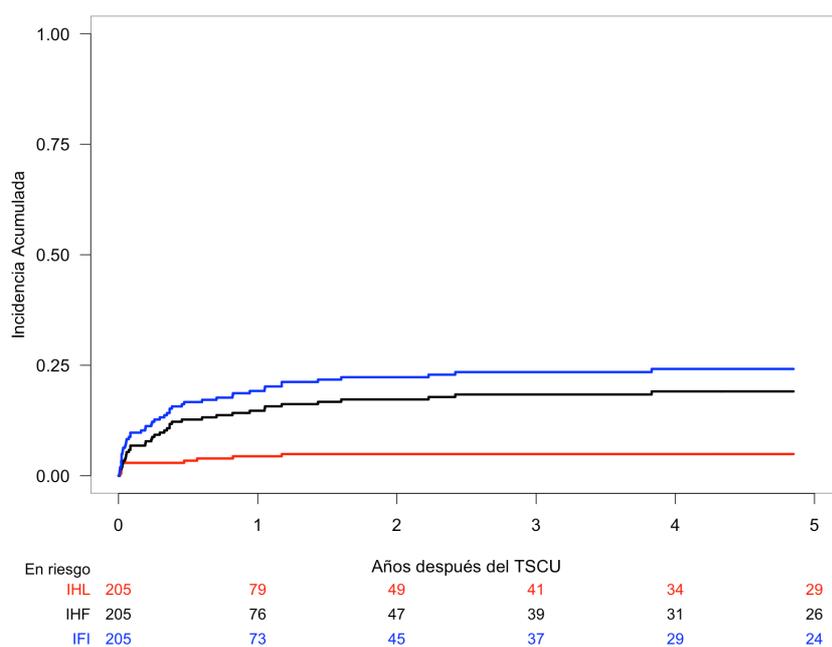


**Figura 29.** Aumento de señal en T2 en el córtex del hipocampo derecho en RNM

- Tres episodios de gastroenteritis con documentación microbiológica en heces, un norovirus en el +2567 y dos rotavirus en el +134 y +667 que se resolvieron y no revistieron mayor gravedad.

### 5.2.3. Infecciones fúngicas invasoras

Se documentaron 56 episodios de IFI en 48 pacientes. Cuarenta y dos episodios (75%) fueron causados por hongos filamentosos (IHF) y 14 (25%) por hongos levaduriformes (IHL). Tuvieron uno, dos o tres episodios 41 (20%), 6 (3%) y 1 paciente, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de 123 días (rango, día 2-1398). Treinta y cinco de los 56 (63%) episodio ocurrieron en los primeros 6 meses post-TSCU. De éstos, 18 (32%) acontecieron en el primer mes, 3 (5%) en el segundo, 4 (7%) en el tercero, 3 (5%) en el cuarto, 4 (7%) en el quinto y 3 (5%) en el sexto mes. La incidencia acumulada de IFI fue de 24% a los 5 años (Figura 30).



**Figura 30.** Incidencia acumulada de IFI, IHL e IHF

### 5.2.3.1. Hongos filamentosos

#### 5.2.3.1.1. Incidencia y cronología

La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de 123 días (rango, 2-1398). Veintitrés de los 42 episodios (55%) ocurrieron más allá del día + 100. La incidencia acumulada a 5 años fue 19% (Figura 30).

#### 5.2.3.1.2. Microorganismos causales y focos clínicos

De los 42 episodios por hongos filamentosos, 38 (90%) fueron IFI probable y 4 (10%) probada. Treinta y ocho (90%) episodios fueron debidos a IA (2 probadas y 36 probables). Las especies de *Aspergillus* aisladas fueron en 9 *A. fumigatus*, 4 *A. niger*, 2 *A. flavus* y 2 *A. terreus*. Otra dos IFI probadas fueron por *F. oxysporum* (cultivo del líquido articular) y por *Alternaria* spp. (biopsia de tejido pulmonar). Además de las 36 IFI probables por *Aspergillus*, otras dos infecciones probables se atribuyeron a *R. oryzae* (aspirado rinosinusal en sinusitis) y *S. apiospermum* y *prolificans* (BAL en neumonía).

La infección pulmonar fue de largo la localización más común (38, 90%), siendo el resto rinosinusal, SNC y cavidad articular. Las características de las IFI por hongos filamentosos se muestran en la Tabla 39.

**Tabla 39.** Características de las IFI por hongos filamentosos

Variable	Infección invasora filamentosa
<b>Episodios, n (%)</b>	42 (75)
<b>Categoría, n (%)</b>	
Probada	4 (10)
Probable	38 (90)
<b>Lugar de infección, n (%)</b>	
Pulmón	38 (90)
Rinosinusal	2 (5)
Sistema nervioso central	1 (2,5)
Cavidad articular	1 (2,5)
<b>Patógeno, n (%)</b>	
<i>Aspergillus</i> spp	23 (51)
<i>A. fumigatus</i>	9 (20)

Variable	Infección invasora filamentosa
<i>A. niger</i>	4 (8)
<i>A. terreus</i>	2 (5)
<i>A. flavus</i>	2 (5)
Otros	5 (11)
<b>Voriconazol en el momento de IFI, n (%)</b>	<b>38 (90)</b>
<b>Mortalidad fúngica relacionada, n (%)</b>	<b>15 (36)</b>

### 5.2.3.1.3. Mortalidad y factores de riesgo

Quince (36%) pacientes fallecieron debido a IFI por hongo filamentoso. La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la muerte fue 170 días (rango, 19-142).

En la Tabla 40 se resume el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para IFI por hongos filamentosos. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Edad del paciente ( $p=0,01$ ). Los pacientes con edad superior a 30 tuvieron un riesgo mayor de IFI por hongos filamentosos que los pacientes más jóvenes.
- Trasplante autólogo previo ( $p=0,02$ ). Los pacientes que habían recaído de un trasplante autólogo previo tuvieron un riesgo mayor de IFI por hongos filamentosos que los pacientes no trasplantados.
- EICH aguda grado II-IV ( $p=0,011$ ). Los pacientes que desarrollaron una EICH aguda grado II-IV tuvieron un mayor riesgo de IFI por hongos filamentosos.

**Tabla 40.** Factores de riesgo de IFI por hongos filamentosos

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	> 30 años	6 vs. 25	0,002	4 (1,4-11,4)	0,01
ATSP previo	Si	17 vs. 50	<0,001	4 (1,6-9,9)	0,02
*EICH aguda II-IV	-	-	-	2,3 (1,2-4,5)	0,011

\*Variable tiempo-dependiente

### 5.2.3.2. Hongos levaduriformes

#### 5.2.3.2.1. Incidencia y cronología

La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de 172 días (rango, 4-644). Seis episodios de los 14 (43%) ocurrieron en el primer mes post-TSCU. La incidencia acumulada a 5 años fue de 7% (Figura 30).

#### 5.2.3.2.2. Microorganismos causales y focos clínicos

Todas las IFI por hongos levaduriformes fueron probadas (14, 100%). Doce (86%) fueron candidemias: 4 (29%) *C. Glabrata*, 4 (29%) *C. Krusei*, 2 (14%) *C. Parapsilosis*, 1 (7%) *C. Tropicalis*, y 1 (7%) *C. Guilliermondii*. Dos IFI probadas adicionales fueron por *C. Neoformans* (detección antigénica en LCR) y por *G. Candidum* (fungemia asociada a catéter). Las características de las IFI por hongos levaduriformes se muestran en la Tabla 41.

**Tabla 41.** Características de las IFI por hongos levaduriformes

Variable	Infección invasora levaduriforme
<b>Episodios, n (%)</b>	14 (25)
<b>Categoría, n (%)</b>	
Probada	14 (100)
<b>Lugar de infección, n (%)</b>	
Sangre	13 (93)
Sistema nervioso central	1 (7)
<b>Patógeno, n (%)</b>	
<i>C. glabrata</i>	4 (29)
<i>C. krusei</i>	4 (29)
<i>C. parapsilosis</i>	2 (14)
<i>C. tropicalis</i>	1 (7)
<i>C. guilliermondii</i>	1 (7)
Otros	2 (14)
<b>Voriconazol en el momento de IFI, n (%)</b>	12 (86)
<b>Mortalidad fúngica relacionada, n (%)</b>	1 (7)

#### 5.2.3.2.3. Mortalidad y factores de riesgo

Un paciente falleció debido a la IFI por *C. glabrata* en el día +620. No se identificaron factores de riesgo significativos en el análisis univariante ni multivariante.

#### **5.2.4. Infecciones por parásitos**

Se documentaron dos infecciones parasitarias. Una por *T. gondii* en SNC en día +30 y otra leishmaniosis diseminada en el día +349 y ambos pacientes murieron.

#### **5.2.5. Infección no documentada microbiológicamente**

##### **5.2.5.1. Infección documentada clínicamente**

En la Tabla 42 se detalla la distribución de los episodios de infección documentada clínicamente por focos, tiempo de aparición, períodos de tiempo y desenlace de la infección.

**Tabla 42.** Características de las infecciones documentadas clínicamente

Foco	Nº episodios/Nº pacientes	Episodios (%)	Causa directa de muerte, n (%)	Mediana de tiempo aparición, días (rango)	Período, n (%)			
					Precoz	Intermedio	Tardío	Muy tardío
Total	182/108	100	16 (15)	111 (-7 a 3255)	63 (35)	21 (11)	46 (25)	52 (29)
Pulmonar	52/50	29	14 (28)	87 (-7 a 2750)	20 (38)	7 (13)	13 (25)	12 (23)
Vías respiratorias altas	26/24	14	0 (0)	180 (8 a 2733)	4 (15)	5 (19)	5 (19)	12 (46)
Vías respiratorias bajas	35/28	19	0 (0)	271 (7 a 3255)	4 (11)	5 (14)	9 (26)	17 (49)
Gastrointestinal	23/23	12	1 (4)	8 (-5 a 978)	13 (56)	2 (9)	6 (26)	2 (9)
Catéter venoso central	12/12	7	0 (0)	11 (-7 a 26)	12 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Senos paranasales	11/9	6	0 (0)	147 (8 a 2376)	3 (27)	0 (0)	7 (64)	1 (9)
Piel y tejidos blandos	7/7	4	0 (0)	491 (12 a 2819)	1 (14)	0 (0)	2 (29)	4 (57)
Vía biliar	6/6	3	1(17)	-	1 (15)	1 (15)	4 (70)	0 (0)
Periné	2/2	1	0 (0)	-	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Conducto auditivo	2/2	1	0 (0)	-	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Ocular	2/2	1	0 (0)	-	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Cavidad oral	2/2	1	0 (0)	-	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SNC	1/1	0,5	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Vía urinaria	1/1	0,5	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

---

#### 5.2.5.2. **Fiebre de origen desconocido**

Cincuenta y ocho pacientes desarrollaron 73 episodios de fiebre de origen desconocido (FOD) en los que no pudo identificarse ningún microorganismo causal ni un foco clínico, habiéndose descartado reacción farmacológica o transfusional. Un (2%) paciente tuvo 4 episodios, 1 (2%) paciente tuvo 3 episodios, 10 (17%) pacientes tuvieron 2 episodios y 46 (79%) tuvieron un solo episodio. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de FOD fue de 14 días (extremos, 0 - 1634). En ninguno de los pacientes estos episodios fueron la causa directa de muerte.



## **6. DISCUSIÓN**



Los resultados de este estudio muestran que el TSCU es un procedimiento alternativo de alo-TPH para los pacientes adultos con enfermedades hematológicas malignas en los que, estando indicado un alo-TPH, no disponen de un donante familiar HLA idéntico. Sin embargo, una de las principales limitaciones del TSCU es la importante morbilidad y mortalidad relacionada con la infección que se observa con este procedimiento. El análisis de una amplia serie de pacientes con neoplasias oncohematológicas en los que se realizó un TSCU mieloablatoivo, nos ha permitido tener un conocimiento preciso del perfil clínico y microbiológico de las complicaciones infecciosas y su impacto en los resultados terapéuticos de este procedimiento de trasplante. Profundizar en el conocimiento de los factores ligados al paciente, a su enfermedad, al procedimiento y a las características propias de la infección que influyen en el devenir de esta complicación creemos que puede ser de gran ayuda para la implementación de medidas específicas de mejora de los resultados de este procedimiento.

Dada la amplitud de la serie analizada, el estudio se planteó esquemáticamente en dos niveles, un análisis de la serie global de los 205 pacientes consecutivos adultos sometidos a TSCU mieloablatoivo y análisis específicos de los 678 episodios infecciosos que se documentaron. Este planteamiento nos permitió obtener información detallada de cinco categorías de infecciones: bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias, pero también de las infecciones que no se documentaron microbiológicamente. Los análisis específicos de las complicaciones infecciosas fueron particularmente detallados en las tres primeras categorías, haciendo un análisis meramente descriptivo en el resto de complicaciones infecciosas dada su heterogeneidad, menor tamaño muestral y menor gravedad e impacto en los resultados.

El estudio adolece de algunas debilidades metodológicas inherentes a los estudios de cohortes históricas, por otro lado, común a la inmensa mayoría de estudios de TSCU en la literatura. En general, los estudios de cohortes históricas llevan implícita una variabilidad en el tiempo de la epidemiología microbiológica local y cambios en los procedimientos preventivos y terapéuticos, así como la incorporación de nuevos fármacos antibióticos. Para paliar este impacto en nuestro estudio, hemos limitado el periodo de análisis a los diez últimos años (enero de 2007 a febrero de 2017). Además, es también cierto que habiendo sido llevado a cabo el estudio en un único centro, lo que le confiere algunas ventajas sobre los estudios basados en registros o estudios multicéntricos, que hasta ahora han sido los que han suministrado la mayor parte de la información disponible sobre las complicaciones infecciosas en el TSCU. A este

respecto, hemos de resaltar que nuestra serie incluye una cohorte relativamente homogénea en cuanto a regímenes de acondicionamiento utilizados, manejo de la EICH, definiciones utilizadas, cuidados de soporte, medidas de profilaxis y tratamiento y monitorización de las infecciones. Así pues, es en este escenario en el que enmarcaremos la discusión de los resultados del presente estudio.

De entre las características de la serie, es de interés comentar algunos aspectos. En primer término, destacar que un 40% de los pacientes fueron trasplantados con una edad superior a 40 años, incluyendo un 14% de pacientes que superaba los 50 años. Este perfil de edad supone un desplazamiento de la actividad de TSCU hacia edades más maduras en comparación con la experiencia de la mayoría de las unidades de trasplante en épocas anteriores. Probablemente como consecuencia de la curva de aprendizaje y de una creciente confianza en el procedimiento. Como es común a la mayoría de series de TPH de donantes alternativos, los pacientes tenían enfermedades hematológicas malignas con muy pobre pronóstico, principalmente leucemias agudas (78%) en fases avanzadas o en fases más precoces, pero con citogenética, estado mutacional u otros rasgos desfavorables o de muy alto riesgo (datos no mostrados). Además, una proporción no despreciable de pacientes (7%) había sido sometida previamente a un autotrasplante, que es un factor que tiene un impacto negativo sobre la MSR. Otro aspecto a tener en consideración es la alta proporción de pacientes en nuestra serie con anticuerpos anti-CMV (75%), correspondiente a lo esperable para la población española adulta. Esta circunstancia desfavorable, que en cierto modo condiciona el riesgo de desarrollo de infección y de enfermedad por CMV, con su impacto sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a TSCU, deberá tenerse en cuenta al interpretar los resultados y compararlos con series de otros países en las que la proporción de pacientes seronegativos al CMV es netamente inferior.

En relación con las unidades de SCU, merece una particular mención que éstas han sido suministradas por bancos de cordón españoles en la mitad de los casos, especialmente del banco de Barcelona (34%). Los grados de incompatibilidad HLA y ABO, así como las dosis celulares infundidas en los pacientes de nuestra serie, no merecen a nuestro entender mayor comentario que el meramente descriptivo, así como su implicación en los resultados terapéuticos que discutiremos más adelante.

Una de las razones que se han esgrimido para explicar la limitada actividad del TSCU en adultos, especialmente en los primeros años de su implantación, ha sido el bajo recuento celular de las unidades de sangre de SCU en comparación con los inóculos empleados en el alo-TPH de médula ósea o de sangre periférica. Una menor

riqueza en células progenitoras de las unidades de SCU llevaría a un enlentecimiento en el tiempo de recuperación hematopoyética tras el trasplante y a una mayor preocupación de que ello resulte en un incremento en las tasas de fallo de injerto. Por ello, desde un principio se han concebido estrategias diversas para tratar de mejorar la velocidad y la tasa de injertos, así como consecuentemente la morbimortalidad relacionada. Entre algunas de las estrategias propuestas, debemos destacar la administración de dos unidades de SCU (Barker, 2004; Brunstein *et al*, 2009), la co-infusión de una unidad de SCU junto a progenitores obtenidos de sangre periférica de un donante auxiliar (“trasplante dual”) (Sanz *et al*, 2017; Fernández *et al*, 2003), la expansión *ex vivo* (Shpall *et al*, 2002; Anand *et al*, 2017; Horwitz *et al*, 2018) y la inoculación intraósea de la SCU (Frassoni *et al*, 2008; Murata *et al*, 2017). A nuestro entender, ninguno de estos intentos ha demostrado, hasta el momento, ventajas claras en los resultados cuando se comparan con la administración de una única unidad de SCU no manipulada, pero apropiadamente seleccionada. Por ello, hasta que se demuestre una eventual ventaja de alguna de las estrategias previamente mencionadas, nuestro grupo ha optado por intentar reducir la tasa de fracasos de injerto y aumentar la velocidad de prendimiento, pretendiendo con ello disminuir la morbilidad y mortalidad relacionada, haciendo especial hincapié en mejorar la selección de las unidades de SCU y de los pacientes, así como implementar cambios en el acondicionamiento y prevención de la EICH que eventualmente pudiesen impactar favorablemente en los resultados.

En relación con los cambios en los acondicionamientos mieloablativos, el GETH ha realizado sucesivos intentos que merecen ser comentados, ya que nuestro grupo ha venido participando en estos estudios. Así, el protocolo del GETH de 2005 introdujo dos modificaciones respecto al protocolo previo, la administración de busulfán IV en dosis única diaria, en vez de la formulación oral o IV en 4 dosis diarias, y la sustitución de la ciclofosfamida por fludarabina. Los resultados obtenidos con este protocolo confirmaron una elevada tasa de injerto mieloide y una morbilidad y mortalidad tóxica precoz aparentemente disminuida en lo concerniente a la toxicidad extrahematológica de los fármacos. Sin embargo, esto no se tradujo en una reducción significativa de la mortalidad infecciosa, que continuaba siendo importante (Sanz *et al*, 2012). Por ello, el GETH puso en marcha en 2007 un nuevo protocolo con la intención principal de reducir la MSR. Para ello, de nuevo se implementaron dos modificaciones, una discreta reducción de la dosis de Timoglobulina en el régimen de acondicionamiento y la sustitución de la prednisona por MFM en la profilaxis de la EICH, ambos para reducir la inmunosupresión y acelerar la reconstitución inmune post-trasplante. Desafortunadamente, los resultados del protocolo GETH 2007 al compararse con los

del protocolo previo GETH 2005 han mostrado un impacto negativo sobre el injerto y la MSR precoz (Sanz *et al*, 2013). Esta experiencia llevó en 2009 a diseñar un nuevo protocolo GETH, aún vigente, en el que se ha sustituido el MFM del régimen de profilaxis de la EICH por un ciclo corto de prednisona de dos semanas. Resulta obvio que todos estos intentos que ha llevado a cabo el GETH para optimizar el acondicionamiento mieloablativo y la profilaxis de la EICH en el TSCU han tenido su impacto en la serie que analizamos en el presente estudio y, por tanto, deberemos tenerlos en consideración al interpretar nuestros resultados.

Nuestro estudio pone de manifiesto una alta tasa de injerto mieloide en la serie global, en donde se observa una rápida recuperación de neutrófilos alrededor de las tres semanas. A este respecto, nuestros resultados se comparan favorablemente con series que incluyeron niños (Kurtzberg *et al*, 2008) y adultos (Rocha *et al*, 2004; Laughlin *et al*, 2004), así como con otras en las que se usó doble cordón (Barker, 2004; Brunstein *et al*, 2009) o infusión intraósea con intención de facilitar el injerto SCU (Frassoni *et al*, 2008; Murata *et al*, 2017). Respecto al injerto plaquetar, se produjo a los 100 días del trasplante en prácticamente el 80% de los pacientes, recuperándose una pequeña proporción adicional en las 4-8 semanas siguientes.

Como ha sido descrito en estudios previos que compararon el TPH de DNE según las diferentes fuentes de progenitores (Rocha *et al*, 2004; Laughlin *et al*, 2004; Atsuta *et al*, 2009; Lazaryan *et al*, 2016; Milano *et al*, 2016; Malard *et al*, 2012; Eapen *et al*, 2007), en el presente estudio se confirman unas incidencias de EICH aguda grave (18%) y crónica extensa (42%) relativamente bajas después de un TSCU. Ha de tenerse en cuenta que la inmensa mayoría (98%) de los pacientes de nuestra serie se hicieron en condiciones de identidad HLA entre donante y receptor de un máximo de 5 de 6 antígenos, con un 80% difiriendo en 2 antígenos (identidad 4 de 6). En estas condiciones de identidad HLA, la tasa de EICH de grado avanzado esperable en un TPH de sangre periférica o médula ósea de DNE hubiera sido inasumible. No obstante, las incidencias de EICH aguda grado II-IV (47%) y crónica global (66%) descritas en nuestra serie, no dejan de ser una proporción considerable y un motivo de preocupación por la morbilidad y mortalidad que condiciona esta complicación.

Una observación importante de este estudio es la relativa baja incidencia de recaídas, teniendo en cuenta que se trata de una población de pacientes con neoplasias hematológicas de muy alto riesgo. Debe esto tenerse en cuenta si se compara con trabajos publicados con datos de registros multicéntricos, ya que se trata de una serie

de centro único con largo seguimiento de todos los pacientes y sin pérdidas de seguimiento.

Con respecto a la MSR, la mortalidad precoz (en los 100 primeros días) fue aceptable (16%), mientras que la más tardía, especialmente durante los 18 primeros meses postrasplante, alcanzó tasas preocupantes del 48% a los 5 años. La infección fue sin duda la principal causa de la MSR (75%) y ésta fue producida por una variedad de microorganismos que discutiremos más adelante.

La mayoría de los trabajos publicados sobre complicaciones infecciosas en el TSCU hacen particular énfasis en las bacteriemias, proporcionándose información restringida a los episodios que ocurren en los 100 primeros días postrasplante (Narimatsu *et al*, 2005; Tomonari *et al*, 2007; Yazaki *et al*, 2009). Sin embargo, en la presente Tesis Doctoral todos los pacientes fueron seguidos durante todo el período de observación y la información sobre las complicaciones infecciosas en general, y sobre las bacteriemias en particular, se extendió más allá del período intermedio posterior al trasplante. Esto nos permitió analizar diferencias epidemiológicas en los diferentes periodos del trasplante. Debido a que la epidemiología microbiológica puede variar significativamente con el tiempo y en las diferentes instituciones, algunos de los datos deben interpretarse con cautela y solo pueden ser aplicables en este entorno específico.

La tasa de bacteriemias registradas en los pacientes sometidos a TSCU fue similar a la reportada utilizando otras fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos (Collin *et al*, 2001; Poutsiaka *et al*, 2007). Aunque el TSCU se caracteriza por un tiempo más largo para la recuperación de los neutrófilos, hasta la fecha, este procedimiento no se ha podido demostrar estar asociado a un mayor riesgo de infecciones bacterianas (Parody *et al*, 2006; Mikulska *et al*, 2011; Sanz *et al*, 2017). La comparación de la incidencia de bacteriemia en nuestra serie con otras series de TSCU tampoco mostró diferencias relevantes. Así, mientras nosotros encontramos una incidencia acumulada del 19% al día 30 y del 28% al día 100, estudios realizados en Japón han reportado una incidencia acumulada del 12% al día 30 (Tomonari *et al*, 2007) y del 32% y 21% al día 100 en sendos estudios realizados en la Universidad de Tokio (Narimatsu *et al*, 2005) y en el registro japonés (Yazaki *et al*, 2009), respectivamente. Debemos señalar que, en estos estudios, la incidencia de bacteriemia podría estar subestimada al haberse limitado a analizar únicamente en las infecciones hasta el día 100. En cambio, en nuestro estudio, alrededor del 56% de los episodios de bacteriemia se observaron después de la recuperación de neutrófilos y alrededor del 35% después del día +100.

En relación con la distribución de bacterias grampositivas y gramnegativas, nuestros datos contrastan con los reportados por otros. Así, excepto un pequeño predominio de bacterias grampositivas observado en el periodo pre-injerto, principalmente debido a SCN, en el resto de periodos postrasplante, las bacterias gramnegativas fueron predominantes. En cambio, en la mayoría de los estudios publicados las bacterias grampositivas fueron responsables de la mayoría de las bacteriemias después de alo-TPH (Poutsika *et al*, 2007; Mikulska *et al*, 2011; Almyroudís *et al*, 2005), incluyendo el TSCU (Narimatsu *et al*, 2005; Yazaki *et al*, 2009; Saavedra *et al*, 2002; Sauter *et al*, 2011). Dos aspectos adicionales merecen ser comentados: 1) No pudimos demostrar diferencias en la distribución de las bacterias en los diferentes periodos del estudio; y 2) Todas las bacteriemias por *S. viridans* ocurrieron en la fase neutropénica. Las bacteriemias por *Pseudomonas* spp, que fue la bacteria gramnegativa más frecuentemente, ocurrieron en todos los periodos postrasplante.

El predominio de bacteriemias gramnegativas quizás podría explicarse por el uso sistemático de profilaxis con ciprofloxacino para una descontaminación intestinal selectiva, como ha sido descrito por otros grupos (Ortega *et al*, 2005; Cometta *et al*, 1994; Yoo *et al*, 1997). Del mismo modo, el uso de antibioterapia empírica de amplio espectro ha podido también condicionar la emergencia en nuestra serie de patógenos resistentes como gramnegativos productores de betalactamasas de espectro ampliado, resistencias a carbapenemes en aislamientos de *P. aeruginosa*, infecciones por *S. maltophilia* o *Acinetobacter* spp., (Sanz *et al*, 2015a). Este hecho ha tenido como consecuencia que realicemos controles epidemiológicos sistemáticos para detectar la presencia de brotes de bacterias resistentes y poder adoptar los métodos de control y política antibiótica apropiados.

La evaluación del impacto de la bacteriemia en los resultados del trasplante y la detección de factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia son cuestiones importantes. A este respecto, la tasa de mortalidad hasta el día +7 y +30 días fueron similares a las reportadas en trasplantes de alto riesgo (Mikulska *et al*, 2011). Hubo una tendencia a una mayor tasa de mortalidad para las bacterias gramnegativas en comparación con las grampositivas y polimicrobianas hasta el día +7. No resultó sorprendente que la mortalidad de los pacientes con infección asociada al catéter venoso central fue significativamente inferior al resto de focos clínicos en las bacteriemias.

Con respecto al análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia en el contexto del TSCU, hasta la fecha no se han identificado ninguno,

excepto la edad, con una mayor incidencia en la población adulta en comparación con los pacientes pediátricos (Yazaki *et al*, 2009) y la cantidad de linfocitos CD8<sup>+</sup> infundidos de la UCU (Sanz *et al*, 2015a). En nuestro estudio, hemos detectado que la CNT precongelación de la unidad de SCU tiene un impacto en el riesgo de bacteriemia. Éste hallazgo estaría en línea con la ya anteriormente descrita relación entre celularidad y pronóstico (Rocha *et al*, 2004; Laughlin *et al*, 2004). Probablemente, la CNT es un marcador subrogado de la calidad de la UCU, por tanto, se relacione con la calidad del injerto, reflejando la importancia de seleccionar unidades más celulares (Rocha & Gluckman, 2009). En línea con otros trabajos (Bock *et al*, 2013; Poutsiaka *et al*, 2011; Yuen *et al*, 1998), observamos que la EICH aguda grado II-IV y crónica extensa tuvieron un valor pronóstico independiente en el desarrollo de bacteriemia. Se sabe que en aquellos pacientes con EICH que requieren tratamiento inmunosupresor adicional, los déficits inmunitarios son todavía más profundos y prolongados, y ello puede facilitar la translocación bacteriana a través de la disrupción de las barreras mucosas (Levinson *et al*, 2015). En estos casos, la reconstitución inmunitaria se correlaciona de forma inversa con la severidad de la EICH (Sale *et al*, 1992) y esta situación empeora de forma marcada con el tratamiento con corticoides y otras maniobras inmunosupresoras.

En el presente estudio, pudimos confirmar un hallazgo previo que había sugerido que la bacteriemia precoz es un factor de riesgo independiente de MSR en pacientes adultos sometidos a TSCU (Yazaki *et al*, 2009; Sanz *et al*, 2015a). Además, también observamos que la bacteriemia precoz, como covariable dependiente del tiempo, es un predictor negativo independiente de la recuperación de neutrófilos (Sanz *et al*, 2015a). Estos hallazgos resaltan la importancia de prevenir la infección bacteriana temprana. Se desconoce el mecanismo por el que el desarrollo de bacteriemia puede interferir el injerto. Quizás las endotoxinas bacterianas o las citoquinas del paciente podrían obstaculizar el prendimiento y la diferenciación de las células progenitoras de la SCU.

Respecto a las infecciones documentadas microbiológicamente sin bacteriemia, a diferencia de lo reportado en otras series (Yazaki *et al*, 2009; Guisado *et al*, 2011), en la mayoría de los casos, las neumonías fueron ocasionadas por coinfecciones polimicrobianas, principalmente por bacterias, pero también mixtas de bacterias con hongos y/o virus. Nuestro estudio confirma que la neumonía es una complicación infecciosa frecuente en el TSCU y que contribuye a una mortalidad significativa (40% y 75% en las neumonías monobacteriana y polimicrobiana, respectivamente). Debemos destacar también que, exceptuando un paciente con una infección en el SNC y una colitis por *Mycobacterium* spp., ningún otro falleció como consecuencia de infecciones

documentadas microbiológicamente sin bacteriemia en otras localizaciones clínicas distintas de las neumonías.

Los pacientes CMV seropositivos sometidos a TSCU presentan factores de riesgo bien conocidos para la infección por CMV, tales como la seronegatividad para la infección CMV del donante (Ljungman *et al*, 2006), la recuperación deficiente y lenta de la inmunidad celular (Brown & Boussiotis, 2008b) y el uso de donantes no emparentados (Ljungman *et al*). Por ello, consideramos que los pacientes CMV seropositivos sometidos a un TSCU constituyen una población subsidiaria de recibir una profilaxis eficaz. Probablemente, esta actitud explica la observación en nuestro estudio de una incidencia acumulada de infección por CMV en pacientes seropositivos del 31% al año, lo que contrasta con la incidencia reportada en otras series de TSCU en las que no se realizó profilaxis (70-100% al día +100) (Tomonari *et al*, 2008; Takami *et al*, 2005; Matsumura *et al*, 2007). Es de destacar que en nuestro estudio todos los pacientes que desarrollaron infección por CMV habían recibido fludarabina en el acondicionamiento y prácticamente todos ATG (93%), ambos factores de riesgo bien conocidos para la infección/enfermedad por CMV (Zaia, 2002).

La incidencia de enfermedad por CMV del 4,4% a los dos años en nuestra serie fue similar a la reportada por el grupo de Minnesota (6%) (Walker *et al*, 2007). Sin embargo, usando terapia anticipada, el grupo de la Universidad de Tokio ha reportado una incidencia del 16% de enfermedad por CMV en el día +100 en una serie de 140 receptores de TSCU (Matsumura *et al*, 2007). La aparición de enfermedad por CMV en una mediana de tiempo de 146 días en nuestra serie, podría tener relación con el hallazgo en estudios previos en los que una profilaxis de CMV sistemática, al suprimir la replicación del CMV, impediría el estímulo antigénico y, con ello, la adquisición de la inmunidad celular T específica. En consecuencia, al terminar la profilaxis se produce la replicación incontrolada de CMV y el desarrollo de la enfermedad tardía (Boeckh *et al*, 2003).

En relación con los factores de riesgo de reactivación del CMV, el estado serológico del receptor fue el principal factor de riesgo, tanto para la infección como para la enfermedad por CMV, confirmando los resultados de varios estudios previos (Walker *et al*, 2007; Tomonari *et al*, 2003; Beck *et al*, 2010b). Una observación a resaltar del presente estudio fue que la dosis de linfocitos CD3<sup>+</sup> infundidos en la unidad de SCU demostró tener un valor pronóstico independiente para la reactivación del CMV. Aunque el valor predictivo de los recuentos elevados de CD3<sup>+</sup> en el inóculo no está bien estudiado en los receptores de alo-TPH (Cohen *et al*, 2015), es bien conocido que los

injertos con depleción de células T se asocian con una mayor incidencia de reactivación por CMV (Yoon *et al*, 2009). En cambio, los pacientes que reciben progenitores hematopoyéticos de sangre periférica no manipulada tienen un mayor contenido de células T y una menor incidencia de infecciones por CMV que los pacientes trasplantados con médula ósea (Storek *et al*, 2001; Ottinger *et al*, 1996; Reusser *et al*, 1991; Geddes & Storek, 2007). Esta relación entre la dotación de linfocitos T en el inóculo y la infección por CMV podría explicar la mayor incidencia de estas infecciones en el TSCU. El bajo contenido de células T en la SCU, junto con una ratio alta de células T naif, tendría como consecuencia una respuesta menos efectiva a los estímulos antigénicos. Por tanto, es posible que la selección de unidades de SCU con una mayor cantidad de células T absolutas podría mejorar la expansión homeostática, proliferación y diferenciación rápida de linfocitos T específicos de antígeno (Chen *et al*, 2006; Szabolcs *et al*, 2003), con el consiguiente impacto favorable en las infecciones virales después de un TSCU.

La extremadamente baja presencia de DNA de CMV con técnicas de PCR en las unidades de SCU IgM-CMV negativas (0,5%) (Roback *et al*, 2005) hace muy improbable una infección primaria por CMV en los pacientes sometidos a TSCU. Por ello, es probable que la infección primaria por CMV que observamos en dos pacientes (datos no mostrados) pudo deberse a la transfusión de hemoderivados, a pesar del uso sistemático de productos sanguíneos deleucocitados. También se debería considerar un resultado falso negativo en los estudios serológicos del paciente como consecuencia de defectos tecnológicos o inmunitarios por los tratamientos previamente recibidos.

En relación con las infecciones por virus respiratorios, en los receptores de un alo-TPH, los datos epidemiológicos disponibles son un tanto dispares debido a razones muy diversas como la variedad en los métodos de diagnóstico y los cambios estacionales. Además, hay que tener en cuenta que los estudios suelen reportar los casos que requieren hospitalización, subestimándose los episodios poco o escasamente sintomáticos (Nichols *et al*, 2001; Martino *et al*, 2005; Nichols *et al*; Lewis *et al*; Piñana *et al*, 2018a; 2018d; 2018c). En los pacientes adultos sometidos a TSCU, la ausencia de datos epidemiológicos sobre las infecciones virales y su impacto clínico resulta paradigmática.

Nos parece de interés resaltar que se detectaron episodios de infección por virus respiratorios en fases muy precoces, incluso antes de iniciarse el acondicionamiento. Lo que se explicaría porque la mayoría de los pacientes ya están inmunodeprimidos antes del TSCU debido a la enfermedad de base y a los tratamientos previos. Por ello, es

importante descartar una infección por virus respiratorios desde el inicio del acondicionamiento, aunque la sintomatología sea menor, para incluso aplazar, si es preciso el TSCU hasta su resolución.

Aunque la mayor incidencia de infecciones por virus respiratorios se produjo durante el invierno, conviene subrayar que estas infecciones se produjeron en cualquier otra estación del año. Por ello, la importancia de realizar un muestreo sistemático en los pacientes con síntomas sugestivos de infección de vías respiratorias, con independencia del periodo estacional. Las variaciones epidemiológicas observadas durante el periodo de estudio (2007-2012 versus 2013-2017) pueden estar relacionadas con los cambios en los métodos de detección y en la mayor concienciación de la importancia de estas infecciones (curva de aprendizaje) que han llevado a su búsqueda ante la menor sospecha en todos los pacientes con síntomas sugestivos, con independencia del momento de realización del alo-TPH, incluyendo el periodo pre-trasplante. En el momento actual, en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Hospital Universitario La Fe, se ha implementado un sistema muy riguroso de vigilancia y monitorización, que tiene como objetivo una mayor eficiencia en la detección de virus respiratorios en todos los tipos de alo-TPH.

Al igual que en otros tipos de alo-TPH, los virus más frecuentemente detectados en nuestra serie fueron: VRS, rinovirus, parainfluenza, influenza, metapneumovirus y coronavirus (Piñana *et al*, 2018a; 2018b; Milano *et al*, 2010; Wolfromm *et al*, 2014; Ambrosioni *et al*, 2014). Es de interés resaltar que en aproximadamente un tercio de los casos se detectaron copatógenos, siendo llamativa la frecuente copatogenicidad con al menos un virus respiratorio, como también se ha reportado con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos (Milano *et al*, 2010; Piñana *et al*, 2018b).

En contraste con la indolencia mostrada en los episodios de IVRA o IVRB, la mitad de los pacientes con neumonía por virus respiratorios fallecieron, a pesar de la administración de antivirales y otras medidas de soporte. Cabe destacar que en el 40% de los casos fatales fueron infecciones polimicrobianas. La mayor mortalidad de las neumonías en las que están implicados más de un microorganismos ha sido ya previamente reportada (Ustun *et al*, 2012; Seo *et al*, 2017; Ogimi *et al*; Nichols *et al*; Yue *et al*, 2016), pero otros estudios no han sido capaces de replicar tal efecto negativo (Seo *et al*, 2014). Esto plantea una cuestión interesante sobre el papel de la copatogénesis en las neumonías en nuestros pacientes. La alta frecuencia de coinfecciones en nuestra serie hace difícil interpretar la importancia clínica de un virus respiratorio por sí solo, ya que su impacto clínico no puede desvincularse de los otros patógenos asociados. La

---

comparación de los rasgos clínicos y la evolución de las infecciones respiratorias monovirales con las que tienen patógenos asociados es un objetivo investigacional de gran interés que pretendemos abordar con mayor profundidad con los datos de una serie más amplia.

Además de la mayor incidencia de infecciones por virus respiratorios observadas en los últimos años, mencionada más arriba, otro hallazgo relevante de este estudio fue la identificación de la profilaxis de EICH basada en prednisona como factor de riesgo de desarrollar una infección por virus respiratorios. Es muy probable que este hallazgo esté relacionado con el retraso en la reconstitución inmune.

Respecto al SLPT-VEB, observamos una incidencia acumulada (5.4%) similar a lo reportado en otras series, independientemente de la fuente de progenitores utilizadas para el alo-TPH (Brunstein *et al*, 2006; Dumas *et al*, 2013; Curtis *et al*, 1999; Romero *et al*, 2018). Similarmente, la frecuente afectación extranodal, en la que el hígado fue el órgano más frecuentemente afectado (60%), coincide con lo reportado también con algunos trabajos con otras fuentes de progenitores (Cohen *et al*, 2005; Micallef *et al*, 1998). El agresivo curso observado en los pacientes que desarrollaron un SLPT-VEB en nuestra serie, con un intervalo de tiempo corto entre la detección de la reactivación del VEB y la progresión a SLPT-VEB (datos no mostrados), fue paralelo a una alta mortalidad. De hecho, sólo un paciente con reactivación VEB fue tratado con éxito tras 4 dosis de rituximab, mientras que en los pacientes restantes con SLPT-VEB confirmado, éste fue la causa de muerte en la mayoría de los pacientes (70%), haciéndose el diagnóstico en alguno de ellos inmediatamente antes de morir o incluso en el estudio post-mortem. Entre los pacientes que fueron tratados, las respuestas fueron decepcionantes y la progresión del síndrome linfoproliferativo fue la norma. Por lo tanto, los esfuerzos van ahora encaminados a la implementación de nuevas y esperanzadoras terapias basadas en la infusión de linfocitos T específicos de VEB (Haque *et al*, 2007; Doubrovina *et al*, 2012; Heslop *et al*, 1994; Bollard *et al*, 2004).

Un hallazgo novedoso en nuestro estudio fue la observación de un mayor riesgo de SLPT-VEB entre los pacientes que habían recibido una mayor cantidad de linfocitos CD19<sup>+</sup> infundidos en la UCU. Fisiopatológicamente, se trata de una complicación en donde el VEB del paciente dentro de una célula B del inóculo, inicia una proliferación incontrolada que termina en última instancia en una transformación tumoral. De hecho, se ha sugerido que las medidas profilácticas o anticipadas que se basan en la administración de fármacos dirigidos contra el linfocito B disminuyen el riesgo de

desarrollar un SLPT-VEB (Styczynski *et al*, 2016). Este hallazgo podría justificar biológicamente el uso de profilaxis con anti-CD20 en aquellos pacientes de alto riesgo.

Un análisis específico de las IFIs en nuestra serie ha sido objeto de una reciente publicación (Montoro *et al*, 2018), en la que destacamos una elevada incidencia (24%) comparado con lo reportado en otras series de TSCU (4.5 - 12%) (Miyakoshi *et al*, 2007; Parody *et al*, 2006; Takagi *et al*, 2014). Asumiendo que esta mayor incidencia puede ser real y, por tanto, obligarnos a la implementación de medidas de prevención más eficaces, no es descabellado considerar una infraestimación de la incidencia de IFIs en otras series, ya que tuvieron un seguimiento postrasplante más corto. La mayoría de los estudios reportan incidencias de IFIs con un tiempo de seguimiento postrasplante corto (Miyakoshi *et al*, 2007; Parody *et al*, 2006; Sauter *et al*, 2011). Debemos resaltar que el largo seguimiento de los pacientes de nuestro estudio nos permitió observar que más de la mitad de los pacientes que desarrollaron una IFI, lo hicieron después del día +100, y una cuarta parte después de un año del TSCU. La alta proporción de IFIs tardías en nuestra serie podría estar relacionada con la elevada incidencia de EICH crónico observada y, por tanto, con el uso prolongado de corticoesteroides (Fukuda *et al*, 2003; Marr *et al*, 2002a). Otro factor que ha podido contribuir a la elevada incidencia de IFIs en nuestra serie podría deberse al uso de dosis bajas de voriconazol (100 mg/12 horas) como profilaxis antifúngica. Esta dosis subterapéutica de voriconazol fue elegida en un intento de evitar efectos secundarios en el hígado, así como la interacción con la ciclosporina. De hecho, en un estudio previo de nuestro grupo pudimos observar en receptores de alo-TPH (incluyendo un 36% de TSCU) que dosis bajas de voriconazol eran claramente menos eficientes en la prevención de IFIs que el uso de dosis completas (Montesinos *et al*, 2015). Como consecuencia de este análisis, desde enero 2017 la profilaxis antifúngica en los pacientes sometidos a un alo-TPH se realiza con posaconazol 300 mg diarios (Winston *et al*, 2011; Ullmann *et al*, 2007).

Como en otros estudios en pacientes sometidos a TSCU, en nuestra serie, los hongos filamentosos fueron de lejos la causa más común de IFI (90%) (Miyakoshi *et al*, 2007; Parody *et al*, 2006; Sauter *et al*, 2011; Cahu *et al*, 2009). El análisis de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por hongos filamentosos ha sido abordado en algunos estudios en receptores de alo-TPH (Marr *et al*, 2002b; 2002c; Upton *et al*, 2007; Vidal *et al*, 2008; Martino *et al*, 2009), pero hasta la fecha no tenemos conocimiento de que se hayan realizado estudios similares en pacientes sometidos a TSCU. En el presente estudio, identificamos la edad (mayor de 30 años), el desarrollo de EICH aguda II-IV y la realización de un trasplante autólogo previo como los factores

de riesgo más significativos para desarrollar una IFI en general, pero también una IFI por hongos filamentosos. Esta información podría resultarnos útil para guiarnos en el futuro en el uso de una profilaxis antifúngica adaptada al riesgo. Un estudio reciente llevado a cabo en un amplia serie de 797 pacientes sometidos a alo-TPH también encontró que la edad tiene un claro valor pronóstico en el desarrollo de infección por hongo filamentoso (Blennow *et al*, 2016). La incidencia observada de estas infecciones fue del 2,1%, 7,1% y 16,4% en los pacientes con menos de 40 años, entre 40 y 60 años, y en los mayores de 60 años, respectivamente. Una vez más, el argumento sería el retraso en la reconstitución inmunológica asociado al aumento de la edad. Tal y como está descrito, el desarrollo de EICH tanto aguda como crónica, y lo que es más importante la necesidad de esteroides para su tratamiento, incrementan el riesgo de IFI por hongo filamentoso (Martino *et al*, 2009; Blennow *et al*, 2016). La mayor incidencia de infecciones por hongos filamentosos observada en los pacientes que han recibido previamente un trasplante autólogo también tendría su capacidad de reconstitución inmune deteriorada por diversas circunstancias comúnmente asociadas. Una proporción importante de estos pacientes tienen enfermedades linfoproliferativas y han recibido varias líneas de quimioterapia además del TPH autólogo.

Respecto a las infecciones por hongos levaduriformes, observamos que la candidemia fue el tipo de infección más común y que casi la mitad ocurrieron precozmente, antes del injerto, lo cual es consistente con otros estudios recientes (Cesaro *et al*, 2018). La disrupción de las barreras mucosas es un fenómeno común tras el TSCU mieloablativo y representa un importante factor de riesgo para la candidemia. Por ello, al no encontrar ningún factor predictivo de IFI por hongos levaduriformes, quizás habría sido de interés evaluar la posible asociación con el grado de mucositis que tuvieron los pacientes, pero desafortunadamente no tuvimos este dato disponible.

Cabe destacar que la incidencia de candidemia encontrada en este estudio (7% a los 5 años) fue aparentemente mayor que la reportada en recientes estudios en receptores de un alo-TPH (<1.5%) (Cesaro *et al*, 2018; Pagano *et al*, 2017). La ausencia de *C. albicans* en nuestra serie, con *C. glabrata* y *C. krusei* como las especies más comunes es también digno de mención. A diferencia de las IFI por hongos filamentosos, la mortalidad de las IFI por levaduriformes fue realmente baja, con solo una evolución fatal como consecuencia de una candidemia.

En relación a las infecciones no documentadas microbiológicamente nos encontramos con dos escenarios bien distintos, los pacientes que presentan un foco clínico y los que la fiebre es la única expresión clínica de infección, a los que no referimos

como fiebre de origen desconocido. Entre los primeros, las infecciones de vías respiratorias y las neumonías ocupan un lugar distinguido por su frecuencia, aunque sólo la neumonía se asoció con una relativamente alta mortalidad (28%). Esta observación es común a la mayoría de estudios en pacientes sometidos a alo-TPH (Guisado *et al*, 2011; Styczynski, 2017; Yoo *et al*, 2004; Dettenkofer *et al*, 2005; Yamasaki *et al*, 2008; Forslöw *et al*, 2009; Gentile *et al*, 1993). En lo que concierne a los episodios de fiebre de origen desconocido, debemos enfatizar su comportamiento indolente y su presentación mayoritaria en el periodo precoz postrasplante. No obstante, debemos recordar el sesgo de interpretación de estos episodios al tratarse de un estudio retrospectivo, ya que muchos de los episodios finalmente clasificados como documentados clínica y/o microbiológicamente documentados pudieron ser clasificados de inicio como fiebres de origen desconocido.

En síntesis, este estudio confirma que el TSCU es una modalidad de alo-TPH útil para los pacientes en los que, estando indicado un alo-TPH, no disponen de un donante familiar HLA idéntico. Un análisis detallado de las complicaciones infecciosas en una amplia serie de pacientes en los que se realizó un TSCU mieloablatoivo, nos ha dado la información precisa de su perfil clínico y microbiológico, así como de la morbilidad y mortalidad asociada. Este conocimiento nos ha llevado ya a la implementación de algunas medidas preventivas y terapéuticas con la intención de disminuir la morbilidad y mortalidad infecciosa en los pacientes sometidos a TSCU

## **7. CONCLUSIONES**



---

Las conclusiones de esta Tesis Doctoral, centrado en el análisis de los episodios infecciosos en una amplia serie de pacientes adultos con neoplasias hematológicas en los que se realizó un TSCU mieloablativo de DNE, son las siguientes:

### 1. Sobre las infecciones bacterianas

- a. Las bacteriemias causadas por bacterias gramnegativas fueron más prevalentes, se asociaron más frecuentemente a foco clínico y ocasionaron mayor mortalidad.
- b. La bacteriemia fue más frecuente en pacientes en los que se infundió unidades de sangre de cordón umbilical menos celulares o que desarrollaron EICH.
- c. La bacteriemia precoz tuvo un impacto peyorativo significativo en el prendimiento mieloide y en la MSR.
- d. Las infecciones bacterianas con foco sin bacteriemia aparecieron predominantemente de forma tardía con un predominio de bacterias gramnegativas, excepto las asociadas a catéter.
- e. En línea con estos resultados, hemos establecido un sistema de vigilancia epidemiológica y de control de colonización para anticipar el tratamiento antibacteriano adecuado, reforzando la cobertura de bacterias gramnegativas.

### 2. Sobre las infecciones víricas

- a. Observamos una relativa baja frecuencia de complicaciones por CMV, probablemente debido a la profilaxis con valganciclovir.
- b. Los pacientes con mayor número de linfocitos T infundidos en la unidad de sangre de cordón umbilical tuvieron menor riesgo de reactivar CMV.
- c. Los episodios de infección por virus respiratorios exhibieron las siguientes características:
  - i. Una estacionalidad invernal.
  - ii. Más frecuentes en pacientes que recibieron prednisona como profilaxis de EICH.

- iii. Más frecuentes en épocas más recientes, probablemente por una monitorización más estricta en los últimos años.
  - iv. Elevada mortalidad en neumonías por virus respiratorios, que en numerosas ocasiones lo hicieron asociados a otros gérmenes.
  - v. En línea con estos hallazgos, se ha implementado un sistema de vigilancia más estricto para la detección y tratamiento precoz de virus respiratorios.
- d. El desarrollo de un SLPT-VEB fue más frecuente en los pacientes que recibieron unidades de sangre de cordón umbilical con mayor cantidad de LTCD19. Tuvieron un curso clínico agresivo con muy mala respuesta al tratamiento.

### **3. Sobre las infecciones fúngicas invasoras**

- a. La infección aspergilar es una complicación infecciosa frecuente en el contexto de profilaxis con dosis bajas de voriconazol, sobre todo en pacientes más mayores, más tratados o con EICH.
- b. Tras el cambio de profilaxis antifúngica con posacazol como medida correctora en los últimos años, se ha reducido significativamente esta complicación.

### **4. Sobre la infección no documentada microbiológicamente**

- a. La neumonía fue la infección documentada clínica más frecuente y su mortalidad fue elevada.
- b. En los casos en que no se documentó foco clínico ni microorganismo, los episodios de fiebre fueron relativamente frecuentes, precoces e indolentes.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**



- Almyroudis, N.G., Fabian, J., Hahn, T., Segal, B.H., Wetzler, M. & McCarthy, P.L. (2009) Late infectious complications after cord blood stem cell transplantation. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **28**, 1405–1408.
- Almyroudis, N.G., Fuller, A., Jakubowski, A., Sepkowitz, K., Jaffe, D., Small, T.N., Kiehn, T.E., Pamer, E. & Papanicolaou, G.A. (2005) Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, **7**, 11–17.
- Ambrosioni, J., Bridevaux, P.O., Wagner, G., Mamin, A. & Kaiser, L. (2014) Epidemiology of viral respiratory infections in a tertiary care centre in the era of molecular diagnosis, Geneva, Switzerland, 2011–2012. *Clinical Microbiology and Infection*, **20**, O578–O584.
- Anand, S., Thomas, S., Hyslop, T., Adcock, J., Corbet, K., Gasparetto, C., Lopez, R., Long, G.D., Morris, A.K., Rizzieri, D.A., Sullivan, K.M., Sung, A.D., Sarantopoulos, S., Chao, N.J. & Horwitz, M.E. (2017) Transplantation of Ex Vivo Expanded Umbilical Cord Blood (NiCord) Decreases Early Infection and Hospitalization. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **23**, 1151–1157.
- Atkinson, K. (1990) Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **5**, 209–226.
- Atsuta, Y., Suzuki, R., Nagamura-Inoue, T., Taniguchi, S., Takahashi, S., Kai, S., Sakamaki, H., Kouzai, Y., Kasai, M., Fukuda, T., Azuma, H., Takanashi, M., Okamoto, S., Tsuchida, M., Kawa, K., Morishima, Y., Kodera, Y., Kato, S. Japan Cord Blood Bank Network (2009) Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood*, **113**, 1631–1638.
- Barker, J.N. (2004) Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*, **105**, 1343–1347.
- Barker, J.N., Byam, C. & Scaradavou, A. (2011) How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood*, **117**, 2332–2339.
- Barker, J.N., Martin, P.L., Coad, J.E., DeFor, T., Trigg, M.E., Kurtzberg, J., Weisdorf,

- D.J. & Wagner, J. (2001) Low incidence of Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorders in 272 unrelated-donor umbilical cord blood transplant recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **7**, 395–399.
- Bart, T., Boo, M., Balabanova, S., Fischer, Y., Nicoloso, G., Foeken, L., Oudshoorn, M., Passweg, J., Tichelli, A., Kindler, V., Kurtzberg, J., Price, T., Regan, D., Shpall, E.J. & Schwabe, R. (2013) Impact of selection of cord blood units from the United States and swiss registries on the cost of banking operations. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*, **40**, 14–20.
- Beck, J.C., Wagner, J.E., DeFor, T.E., Brunstein, C.G., Schleiss, M.R., Young, J.-A., Weisdorf, D.H., Cooley, S., Miller, J.S. & Verneris, M.R. (2010a) Impact of Cytomegalovirus (CMV) Reactivation after Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **16**, 215–222.
- Beck, J.C., Wagner, J.E., DeFor, T.E., Brunstein, C.G., Schleiss, M.R., Young, J.-A., Weisdorf, D.H., Cooley, S., Miller, J.S. & Verneris, M.R. (2010b) Impact of Cytomegalovirus (CMV) Reactivation after Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **16**, 215–222.
- Blaes, A.H., Cao, Q., Wagner, J.E., Young, J.-A.H., Weisdorf, D.J. & Brunstein, C.G. (2010) Monitoring and preemptive rituximab therapy for Epstein-Barr virus reactivation after antithymocyte globulin containing nonmyeloablative conditioning for umbilical cord blood transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **16**, 287–291.
- Blennow, O., Remberger, M., Törlén, J., Szakos, A., Ljungman, P. & Mattsson, J. (2016) Risk Factors for Invasive Mold Infections and Implications for Choice of Prophylaxis after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 1684–1689.
- Bock, A.M., Cao, Q., Ferrieri, P., Young, J.-A.H. & Weisdorf, D.J. (2013) Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance. *Biology of blood and marrow transplantation : journal*

---

*of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 102–108.

- Boeckh, M., Leisenring, W., Riddell, S.R., Bowden, R.A., Huang, M.-L., Myerson, D., Stevens-Ayers, T., Flowers, M.E.D., Cunningham, T. & Corey, L. (2003) Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*, **101**, 407–414.
- Bollard, C.M., Kuehnle, I., Leen, A., Rooney, C.M. & Heslop, H.E. (2004) Adoptive immunotherapy for posttransplantation viral infections. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **10**, 143–155.
- Brown, J.A. & Boussiotis, V.A. (2008a) Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, **127**, 286–297.
- Brown, J.A. & Boussiotis, V.A. (2008b) Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, **127**, 286–297.
- Brown, J.A., Stevenson, K., Kim, H.T., Cutler, C., Ballen, K., McDonough, S., Reynolds, C., Herrera, M., Liney, D., Ho, V., Kao, G., Armand, P., Koreth, J., Alyea, E., McAfee, S., Attar, E., Dey, B., Spitzer, T., Soiffer, R., Ritz, J., et al (2010) Clearance of CMV viremia and survival after double umbilical cord blood transplantation in adults depends on reconstitution of thymopoiesis. *Blood*, **115**, 4111–4119.
- Bruno, B., Gooley, T., Hackman, R.C., Davis, C., Corey, L. & Boeckh, M. (2003) Adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation: effect of ganciclovir and impact on survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **9**, 341–352.
- Brunstein, C.G., Fuchs, E.J., Carter, S.L., Karanes, C., Costa, L.J., Wu, J., Devine, S.M., Wingard, J.R., Aljitawi, O.S., Cutler, C.S., Jagasia, M.H., Ballen, K.K., Eapen, M., O'Donnell, P.V. on behalf of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (2011) Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*, **118**, 282–288.
- Brunstein, C.G., Gutman, J.A., DeFor, T.E., Gooley, T., Verneris, M.R., Woolfrey, A., Weisdorf, D.J., Appelbaum, F.R., Wagner, J.E. & Delaney, C. (2009) Reduced

- Relapse and Similar Progression-Free Survival After Double Umbilical Cord Blood Transplantation (DUCBT): Comparison of Outcomes Between Sibling, Unrelated Adult and Unrelated DUCB Hematopoietic Stem Cell (HSC) Donors. *Blood*, **114**, 662–662.
- Brunstein, C.G., Weisdorf, D.J., DeFor, T., Barker, J.N., Tolar, J., van Burik, J.-A.H. & Wagner, J.E. (2006) Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood*, **108**, 2874–2880.
- Buyse, I., Decorte, R., Baens, M., Cuppens, H., Semana, G., Emonds, M.P., Marynen, P. & Cassiman, J.J. (1993) Rapid DNA typing of class II HLA antigens using the polymerase chain reaction and reverse dot blot hybridization. *Tissue antigens*, **41**, 1–14.
- Cahu, X., Riolland, F., Touzeau, C., Chevallier, P., Guillaume, T., Delaunay, J., Ayari, S., Dubruille, V., Le Gouill, S., Mahe, B., Gastinne, T., Blin, N., Saulquin, B., Harousseau, J.-L., Moreau, P. & Mohty, M. (2009) Infectious complications after unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients with hematologic malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 1531–1537.
- Cesaro, S., Tridello, G., Blijlevens, N., Ljungman, P., Craddock, C., Michallet, M., Martin, A., Snowden, J.A., Mohty, M., Maertens, J., Passweg, J., Petersen, E., Nihtinen, A., Isaksson, C., Milpied, N., Rohlich, P.-S., Deconinck, E., Crawley, C., Ledoux, M.-P., Hoek, J., et al (2018) Incidence, Risk Factors and Long-Term Outcome of Acute Leukemia Patients with Early Candidemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. A Study by the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of EBMT. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **20**, 872.
- Chen, L., Cohen, A.C. & Lewis, D.B. (2006) Impaired Allogeneic Activation and T-helper 1 Differentiation of Human Cord Blood Naive CD4 T Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 160–171.
- Chevallier, P., Hebia-Fellah, I., Planche, L., Guillaume, T., Bressolette-Bodin, C., Coste-Burel, M., Riolland, F., Mohty, M. & Imbert-Marcille, B.-M. (2010) Human herpes

- virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched unrelated donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplantation*, **45**, 1204–1211.
- Cirrone, F., Ippoliti, C., Wang, H., Zhou, X.K., Gergis, U., Mayer, S., Shore, T. & Van Besien, K. (2016) Early human herpes virus type 6 reactivation in umbilical cord blood allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, 1–5.
- Cohen, J., Gandhi, M., Naik, P., Cubitt, D., Rao, K., Thaker, U., Davies, E.G., Gaspar, H.B., Amrolia, P.J. & Veys, P. (2005) Increased incidence of EBV-related disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *British journal of haematology*, **129**, 229–239.
- Cohen, L., Yeshurun, M., Shpilberg, O. & Ram, R. (2015) Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, **17**, 510–517.
- Collin, B.A., Leather, H.L., Wingard, J.R. & Ramphal, R. (2001) Evolution, Incidence, and Susceptibility of Bacterial Bloodstream Isolates from 519 Bone Marrow Transplant Patients. *Clinical Infectious Diseases*, **33**, 947–953.
- Cometta, A., Calandra, T., Bille, J. & Glauser, M.P. (1994) Escherichia coli Resistant to Fluoroquinolones in Patients with Cancer and Neutropenia. *New England Journal of Medicine*, **330**, 1240–1241.
- Cordonnier, C., Ribaud, P., Herbrecht, R., Milpied, N., Valteau-Couanet, D., Morgan, C., Wade, A. Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (2006) Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **42**, 955–963.
- Cornetta, K., Laughlin, M., Carter, S., Wall, D., Weinthal, J., Delaney, C., Wagner, J., Sweetman, R., McCarthy, P. & Chao, N. (2005) Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective Cord Blood Transplantation (COBLT). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **11**, 149–160.
- Cox, D.R. (1972) Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical*

*Society: Series B (Methodological)*, **34**, 187–202.

- Curtis, R.E., Travis, L.B., Rowlings, P.A., Socie, G., Kingma, D.W., Banks, P.M., Jaffe, E.S., Sale, G.E., Horowitz, M.M., Witherspoon, R.P., Shriner, D.A., Weisdorf, D.J., Kolb, H.J., Sullivan, K.M., Sobocinski, K.A., Gale, R.P., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F. & Deeg, H.J. (1999) Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*, **94**, 2208–2216.
- Dahi, P.B., Perales, M.A., Devlin, S.M., Olson, A., Lubin, M., Gonzales, A.-M., Scaradavou, A., Kernan, N.A., O'Reilly, R.J., Giralt, S., Jakubowski, A., Koehne, G., Papadopoulos, E.B., Ponce, D.M., Sauter, C., Papanicolaou, G. & Barker, J.N. (2015) Incidence, nature and mortality of cytomegalovirus infection after double-unit cord blood transplant. *Leukemia & Lymphoma*, **56**, 1799–1805.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., Stevens, D.A., Edwards, J.E., Calandra, T., Pappas, P.G., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C.A., Denning, D.W., Patterson, T.F., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W.E., Herbrecht, R., Hope, W.W., Kibbler, C.C., Kullberg, B.J., Marr, K.A., et al (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **46**, 1813–1821.
- Dettenkofer, M., Rottele, S.W., Babikir, R., Bertz, H., Ebner, W., Meyer, E., Rüden, H., Gastmeier, P., Daschner, F.D. & Group, T.H.I.S.S.F.P.W.H.O.M.S. (2005) Surveillance of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in Patients with a Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplant: A Multicenter Project. *Clinical Infectious Diseases*, **40**, 926–931.
- Dierickx, D. & Habermann, T.M. (2018) Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *New England Journal of Medicine*, **378**, 549–562.
- Dobrovina, E., Oflaz-Sozmen, B., Prockop, S.E., Kernan, N.A., Abramson, S., Teruya-Feldstein, J., Hedvat, C., Chou, J.F., Heller, G., Barker, J.N., Boulad, F., Castro-Malaspina, H., George, D., Jakubowski, A., Koehne, G., Papadopoulos, E.B., Scaradavou, A., Small, T.N., Khalaf, R., Young, J.W., et al (2012) Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+

- lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, **119**, 2644–2656.
- Dumas, P.Y., Ruggeri, A., Robin, M., Crotta, A., Abraham, J., Forcade, E., Bay, J.O., Michallet, M., Bertrand, Y., Socie, G., Ionescu, I., Gluckman, E., Milpied, N. & Rocha, V. (2013) Incidence and risk factors of EBV reactivation after unrelated cord blood transplantation: a Eurocord and Société Française de Greffe de Moelle-Thérapie Cellulaire collaborative study. *Bone Marrow Transplantation*, **48**, 253–256.
- Eapen, M., Rubinstein, P., Zhang, M.-J., Stevens, C., Kurtzberg, J., Scaradavou, A., Loberiza, F.R., Champlin, R.E., Klein, J.P., Horowitz, M.M. & Wagner, J.E. (2007) Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *The Lancet*, **369**, 1947–1954.
- Fernández, M.N., Regidor, C., Cabrera, R., García-Marco, J.A., Forés, R., Sanjuán, I., Gayoso, J., Gil, S., Ruíz, E., Little, A.-M., McWhinnie, A. & Madrigal, A. (2003) Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Experimental Hematology*, **31**, 535–544.
- Ferrá, C., Sanz, J., la Cámara, de, R., Sanz, G., Bermúdez, A., Valcárcel, D., Rovira, M., Serrano, D., Caballero, D., Espigado, I., Morgades, M., Heras, I., Solano, C., Duarte, R., Barrenetxea, C., Garcia-Noblejas, A., Díez-Martin, J.L., Iriondo, A., Carreras, E., Sierra, J., et al (2010) Unrelated transplantation for poor-prognosis adult acute lymphoblastic leukemia: long-term outcome analysis and study of the impact of hematopoietic graft source. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **16**, 957–966.
- Fine, J.P. & Gray, R.J. (1999) A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 496–509.
- Forslów, U., Mattsson, J., Ringdén, O., Klominek, J. & Remberger, M. (2009) Decreasing mortality rate in early pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. *Scandinavian journal of infectious diseases*, **38**, 970–976.
- Frasconi, F., Gualandi, F., Podestà, M., Raiola, A.M., Ibatì, A., Piaggio, G., Sessarego, M., Sessarego, N., Gobbi, M., Sacchi, N., Labopin, M. & Bacigalupo, A. (2008) Direct

- intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *Lancet Oncology*, **9**, 831–839.
- Fukuda, T., Boeckh, M., Carter, R.A., Sandmaier, B.M., Maris, M.B., Maloney, D.G., Martin, P.J., Storb, R.F. & Marr, K.A. (2003) Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*, **102**, 827–833.
- Geddes, M. & Storek, J. (2007) Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **20**, 329–348.
- Gentile, G., Micozzi, A., Girmenia, C., Iori, A.P., Donati, P.P., Capria, S. & Martino, P. (1993) Pneumonia in allogeneic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study. *Chest*, **104**, 371–375.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G. & Thomas, E.D. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, **18**, 295–304.
- Godfrey, W.R., Spoden, D.J., Ge, Y.G., Baker, S.R., Liu, B., Levine, B.L., June, C.H., Blazar, B.R. & Porter, S.B. (2005) Cord blood CD4(+)CD25(+)-derived T regulatory cell lines express FoxP3 protein and manifest potent suppressor function. *Blood*, **105**, 750–758.
- Gooley, T.A., Leisenring, W., Crowley, J. & Storer, B.E. (1999) Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in medicine*, **18**, 695–706.
- Guisado, M.A., Jambrina, M.J., Espigado, I., Rovira, M., Martino, R., Oriol, A., Borrell, N., Ruiz, I., Dávila, P.M., la Cámara, de, R., Salavert, M., la Torre, de, J. & Cisneros, J.M. (2011) Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study. *Clinical transplantation*, **25**, E629–E638.
- Hamza, N.S., Lisgaris, M., Yadavalli, G., Nadeau, L., Fox, R., Fu, P., Lazarus, H.M., Koc, O.N., Salata, R.A. & Laughlin, M.J. (2004) Kinetics of myeloid and lymphocyte recovery and infectious complications after unrelated umbilical cord blood versus HLA-matched unrelated donor allogeneic transplantation in adults. *British journal of haematology*, **124**, 488–498.

- Haque, T., Wilkie, G.M., Jones, M.M., Higgins, C.D., Urquhart, G., Wingate, P., Burns, D., McAulay, K., Turner, M., Bellamy, C., Amlot, P.L., Kelly, D., MacGilchrist, A., Gandhi, M.K., Swerdlow, A.J. & Crawford, D.H. (2007) Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood*, **110**, 1123–1131.
- Heslop, H.E., Brenner, M.K. & Rooney, C.M. (1994) Donor T cells to treat EBV-associated lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **331**, 679–680.
- Hill, J.A., Koo, S., Guzman Suarez, B.B., Ho, V.T., Cutler, C., Koreth, J., Armand, P., Alyea, E.P., Baden, L.R., Antin, J.H., Soiffer, R.J. & Marty, F.M. (2012) Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 1638–1648.
- Hill, J.A., Pergam, S.A., Cox, E., Xie, H., Leisenring, W.M., Boeckh, M., Delaney, C. & Milano, F. (2018) A Modified Intensive Strategy to Prevent Cytomegalovirus Disease in Seropositive Umbilical Cord Blood Transplantation Recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 2094–2100.
- Hirsch, H.H., Martino, R., Ward, K.N., Boeckh, M., Einsele, H. & Ljungman, P. (2013) Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **56**, 258–266.
- Horwitz, M.E., Wease, S., Blackwell, B., Valcárcel, D., Frassoni, F., Boelens, J.J., Nierkens, S., Jagasia, M., Wagner, J.E., Kuball, J., Koh, L.-P., Majhail, N.S., Stiff, P.J., Hanna, R., Hwang, W.Y.K., Kurtzberg, J., Cilloni, D., Freedman, L.S., Montesinos, P. & Sanz, G. (2018) Phase I/II Study of Stem-Cell Transplantation Using a Single Cord Blood Unit Expanded Ex Vivo With Nicotinamide. *Journal of Clinical Oncology*, JCO.18.00053.
- Hwang, W.Y.K., Samuel, M., Tan, D., Koh, L.-P., Lim, W. & Linn, Y.C. (2007) A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biology of Blood*

*and Marrow Transplantation*, **13**, 444–453.

Jacobson, C.A., Turki, A.T., McDonough, S.M., Stevenson, K.E., Kim, H.T., Kao, G., Herrera, M.I., Reynolds, C.G., Alyea, E.P., Ho, V.T., Koreth, J., Armand, P., Chen, Y.-B., Ballen, K., Soiffer, R.J., Antin, J.H., Cutler, C.S. & Ritz, J. (2012) Immune reconstitution after double umbilical cord blood stem cell transplantation: comparison with unrelated peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 565–574.

Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457–481.

Knoll, B.M., Peixoto, D., Koo, S., Hammond, S.P., Ho, V.T., Antin, J.H., Soiffer, R.J., Cutler, C. & Marty, F.M. (2018) Cytomegalovirus Infection Among Cord Blood Allogeneic Transplantation Recipients: Low Incidence of Cytomegalovirus Events without High-Dose Valacyclovir Prophylaxis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 2164–2165.

Komanduri, K.V., St John, L.S., de Lima, M., McMannis, J., Rosinski, S., McNiece, I., Bryan, S.G., Kaur, I., Martin, S., Wieder, E.D., Worth, L., Cooper, L.J.N., Petropoulos, D., Molldrem, J.J., Champlin, R.E. & Shpall, E.J. (2007) Delayed immune reconstitution after cord blood transplantation is characterized by impaired thymopoiesis and late memory T-cell skewing. *Blood*, **110**, 4543–4551.

Kurtzberg, J., Prasad, V.K., Carter, S.L., Wagner, J.E., Baxter-Lowe, L.A., Wall, D., Kapoor, N., Guinan, E.C., Feig, S.A., Wagner, E.L., Kernan, N.A. COBLT Steering Committee (2008) Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood*, **112**, 4318–4327.

Laughlin, M.J., Eapen, M., Rubinstein, P., Wagner, J.E., Zhang, M.-J., Champlin, R.E., Stevens, C., Barker, J.N., Gale, R.P., Lazarus, H.M., Marks, D.I., van Rood, J.J., Scaradavou, A. & Horowitz, M.M. (2004) Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *New England Journal of Medicine*, **351**, 2265–2275.

Lazaryan, A., Weisdorf, D.J., DeFor, T., Brunstein, C.G., MacMillan, M.L., Bejanyan, N.,

- Holtan, S., Blazar, B.R., Wagner, J.E. & Arora, M. (2016) Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 134–140.
- Levinson, A., Pinkney, K., Jin, Z., Bhatia, M., Kung, A.L., Foca, M.D., George, D., Garvin, J.H., Sosna, J., Karamehmet, E., Robinson, C. & Satwani, P. (2015) Acute gastrointestinal graft-vs-host disease is associated with increased enteric bacterial bloodstream infection density in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **61**, 350–357.
- Lewis, V.A., Champlin, R., infectious, J.E.C.1996 Respiratory disease due to parainfluenza virus in adult bone marrow transplant recipients. *academic.oup.com*.
- Ljungman, P., Aschan, J., Lewensohn-Fuchs, I., Carlens, S., Larsson, K., Lönnqvist, B., Mattsson, J., Sparrelid, E., Winiarski, J. & Ringdén, O. RESULTS OF DIFFERENT STRATEGIES FOR REDUCING CYTOMEGALOVIRUS-ASSOCIATED MORTALITY IN ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS1. *Transplantation*, **66**, 1330.
- Ljungman, P., Griffiths, P. & Paya, C. (2002) Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **34**, 1094–1097.
- Ljungman, P., la Camara, de, R., Cordonnier, C., Einsele, H., Engelhard, D., Reusser, P., Styczynski, J., Ward, K. European Conference on Infections in Leukemia (2008) Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplantation*, **42**, 227–240.
- Ljungman, P., Perez-Bercoff, L., Jonsson, J., Avetisyan, G., Sparrelid, E., Aschan, J., Barkholt, L., Larsson, K., Winiarski, J., Yun, Z. & Ringdén, O. (2006) Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*, **91**, 78–83.
- Ljungman, P., Reusser, P., la Camara, de, R., Einsele, H., Engelhard, D., Ribaud, P., Ward, K. European Group for Blood and Marrow Transplantation (2004)

- Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, **33**, 1075–1081.
- Long, G.D., Laughlin, M., Madan, B., Kurtzberg, J., Gasparetto, C., Morris, A., Rizzieri, D., Smith, C., Vredenburgh, J., Halperin, E.C., Broadwater, G., Niedzwiecki, D. & Chao, N.J. (2003) Unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **9**, 772–780.
- Lum, L.G. (1987) The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood*, **69**, 369–380.
- Malard, F., Furst, S., Loirat, M., Chevallier, P., Cheikh, El, J., Guillaume, T., Delaunay, J., Legouill, S., Moreau, P., Blaise, D. & Mohty, M. (2012) Outcome After 9/10 Mismatched Unrelated Donor or Cord Blood Cells Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT) in the Setting of Reduced-Intensity Conditioning (RIC). *Blood*, **120**, 956–956.
- Mantel, N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer chemotherapy reports*, **50**, 163–170.
- Marr, K.A., Carter, R.A., Boeckh, M., Martin, P. & Corey, L. (2002a) Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*, **100**, 4358–4366.
- Marr, K.A., Carter, R.A., Boeckh, M., Martin, P. & Corey, L. (2002b) Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. In pp 4358–4366.
- Marr, K.A., Carter, R.A., Crippa, F., Wald, A. & Corey, L. (2002c) Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **34**, 909–917.
- Martino, R., Bautista, G., Parody, R., García, I., Esquirol, A., Rovira, M., Cabrera, J.R., Regidor, C., Fores, R., García-Marco, J.A., Serrano, D., Barba, P., Heras, I., Marquez-Malaver, F.J., Sánchez-Ortega, I., Duarte, R., Saavedra, S., Sierra, J., Vazquez, L. Infectious/Non-infectious Complications Subcommittee of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (2015) Severe infections after single

- umbilical cord blood transplantation in adults with or without the co-infusion of CD34+ cells from a third-party donor: results of a multicenter study from the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, **17**, 221–233.
- Martino, R., Lopez, R., Sureda, A., Brunet, S. & Domingo-Albós, A. (1997) Risk of reactivation of a recent invasive fungal infection in patients with hematological malignancies undergoing further intensive chemo-radiotherapy. A single-center experience and review of the literature. *Haematologica*, **82**, 297–304.
- Martino, R., Piñana, J.L., Parody, R., Valcárcel, D., Sureda, A., Brunet, S., Briones, J., Delgado, J., Sánchez, F., Rabella, N. & Sierra, J. (2009) Lower respiratory tract respiratory virus infections increase the risk of invasive aspergillosis after a reduced-intensity allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, **44**, 749–756.
- Martino, R., Porras, R.P., Rabella, N., Williams, J.V., Rámila, E., Margall, N., Labeaga, R., Crowe, J.E., Jr, Coll, P. & Sierra, J. (2005) Prospective Study of the Incidence, Clinical Features, and Outcome of Symptomatic Upper and Lower Respiratory Tract Infections by Respiratory Viruses in Adult Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants for Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **11**, 781–796.
- Martino, R., Santamaría, A., Muñoz, L., Pericas, R., Altés, A., Prats, G. & Sierra, J. (1999) Bacteremia by gram-negative bacilli in patients with hematologic malignancies. Comparison of the clinical presentation and outcome of infections by enterobacteria and non-glucose-fermenting gram-negative bacilli. *Acta haematologica*, **102**, 7–11.
- Matsumura, T., Narimatsu, H., Kami, M., Yuji, K., Kusumi, E., Hori, A., Murashige, N., Tanaka, Y., Masuoka, K., Wake, A., Miyakoshi, S., Kanda, Y. & Taniguchi, S. (2007) Cytomegalovirus infections following umbilical cord blood transplantation using reduced intensity conditioning regimens for adult patients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 577–583.
- Matthes-Martin, S., Feuchtinger, T., Shaw, P.J., Engelhard, D., Hirsch, H.H., Cordonnier, C., Ljungman, P. Fourth European Conference on Infections in Leukemia (2012) European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transplant infectious*

*disease : an official journal of the Transplantation Society*, **14**, 555–563.

McCann, S., Byrne, J.L., Rovira, M., Shaw, P., Ribaud, P., Sica, S., Volin, L., Olavarria, E., Mackinnon, S., Trabasso, P., VanLint, M.T., Ljungman, P., Ward, K., Browne, P., Gratwohl, A., Widmer, A.F., Cordonnier, C. Infectious Diseases Working Party of the EBMT (2004) Outbreaks of infectious diseases in stem cell transplant units: a silent cause of death for patients and transplant programmes. *Bone Marrow Transplantation*, **33**, 519–529.

Mehta, R.S., Rezvani, K., Olson, A., Oran, B., Hosing, C., Shah, N., Parmar, S., Armitage, S. & Shpall, E.J. (2015) Novel Techniques for Ex Vivo Expansion of Cord Blood: Clinical Trials. *Frontiers in medicine*, **2**, 89.

Micallef, I.N., Chhanabhai, M., Gascoyne, R.D., Shepherd, J.D., Fung, H.C., Nantel, S.H., Toze, C.L., Klingemann, H.G., Sutherland, H.J., Hogge, D.E., Nevill, T.J., Le, A. & Barnett, M.J. (1998) Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. *Bone Marrow Transplantation*, **22**, 981–987.

Mikulska, M., Del Bono, V., Bruzzi, P., Raiola, A.M., Gualandi, F., Van Lint, M.T., Bacigalupo, A. & Viscoli, C. (2011) Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Infection*, **40**, 271–278.

Mikulska, M., Raiola, A.M., Bruzzi, P., Varaldo, R., Annunziata, S., Lamparelli, T., Frassoni, F., Tedone, E., Galano, B., Bacigalupo, A. & Viscoli, C. (2012) CMV infection after transplant from cord blood compared to other alternative donors: the importance of donor-negative CMV serostatus. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 92–99.

Milano, F., Campbell, A.P., Guthrie, K.A., Kuypers, J., Englund, J.A., Corey, L. & Boeckh, M. (2010) Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood*, **115**, 2088–2094.

Milano, F., Gooley, T., Wood, B., Woolfrey, A., Flowers, M.E., Doney, K., Witherspoon, R., Mielcarek, M., Deeg, J.H., Sorrow, M., Dahlberg, A., Sandmaier, B.M., Salit, R., Petersdorf, E., Appelbaum, F.R. & Delaney, C. (2016) Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**,

944–953.

- Milano, F., Pergam, S.A., Xie, H., Leisenring, W.M., Gutman, J.A., Riffkin, I., Chow, V., Boeckh, M.J. & Delaney, C. (2011) Intensive strategy to prevent CMV disease in seropositive umbilical cord blood transplant recipients. *Blood*, **118**, 5689–5696.
- Mitchell, A.E., Derrington, P., Turner, P., Hunt, L.P., Oakhill, A. & Marks, D.I. (2004) Gram-negative bacteraemia (GNB) after 428 unrelated donor bone marrow transplants (UD-BMT): risk factors, prophylaxis, therapy and outcome. *Bone Marrow Transplantation*, **33**, 303–310.
- Miyakoshi, S., Kusumi, E., Matsumura, T., Hori, A., Murashige, N., Hamaki, T., Yuji, K., Uchida, N., Masuoka, K., Wake, A., Kanda, Y., Kami, M., Tanaka, Y. & Taniguchi, S. (2007) Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 771–777.
- Montesinos, P., Rodríguez-Veiga, R., Boluda, B., Martínez-Cuadrón, D., Cano, I., Lancharro, A., Sanz, J., Arilla, M.J., López-Chuliá, F., Navarro, I., Lorenzo, I., Salavert, M., Pemán, J., Calvillo, P., Martínez, J., Carpio, N., Jarque, I., Sanz, G.F. & Sanz, M.A. (2015) Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplantation*, **50**, 1465–1472.
- Montesinos, P., Sanz, J., Cantero, S., Lorenzo, I., Martín, G., Saavedra, S., Palau, J., Romero, M., Montava, A., Senent, L., Martínez, J., Jarque, I., Salavert, M., Córdoba, J., Gómez, L., Weiss, S., Moscardó, F., la Rubia, de, J., Larrea, L., Sanz, M.A., et al (2009) Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus infection and disease in patients receiving prophylaxis with oral valganciclovir or intravenous ganciclovir after umbilical cord blood transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 730–740.
- Montoro, J., Sanz, J., Lorenzo, J.I., Montesinos, P., Rodríguez-Veiga, R., Salavert, M., González, E., Guerreiro, M., Carretero, C., Balaguer, A., Gómez, I., Solves, P., Sanz, G.F., Sanz, M.A. & Piñana, J.L. (2018) Invasive Fungal Disease in Patients Undergoing Umbilical Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning

Regimen. *European journal of haematology*.

Mulanovich, V.E., Jiang, Y., de Lima, M., Shpall, E.J., Champlin, R.E. & Ciurea, S.O. (2011) Infectious complications in cord blood and T-cell depleted haploidentical stem cell transplantation. *American journal of blood research*, **1**, 98–105.

Murata, M., Maeda, Y., Masuko, M., Onishi, Y., Endo, T., Terakura, S., Ishikawa, Y., Iriyama, C., Ushijima, Y., Goto, T., Fujii, N., Tanimoto, M., Kobayashi, H., Shibasaki, Y., Fukuhara, N., Inamoto, Y., Suzuki, R., Koderu, Y., Matsushita, T., Kiyoi, H., et al (2017) Phase II study of intrabone single unit cord blood transplantation for hematological malignancies. *Cancer Science*, **108**, 1634–1639.

Narimatsu, H., Matsumura, T., Kami, M., Miyakoshi, S., Kusumi, E., Takagi, S., Miura, Y., Kato, D., Inokuchi, C., Myojo, T., Kishi, Y., Murashige, N., Yuji, K., Masuoka, K., Yoneyama, A., Wake, A., Morinaga, S., Kanda, Y. & Taniguchi, S. (2005) Bloodstream infection after umbilical cord blood transplantation using reduced-intensity stem cell transplantation for adult patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **11**, 429–436.

Neofytos, D., Horn, D., Anaissie, E., Steinbach, W., Olyaei, A., Fishman, J., Pfaller, M., Chang, C., Webster, K. & Marr, K. (2009) Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **48**, 265–273.

Nichols, W.G., Gooley, T. & Boeckh, M. (2001) Community-acquired respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: The Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **7**, 11S–15S.

Nichols, W.G., Guthrie, K.A., infectious, L.C.C.2004 Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *academic.oup.com*.

Ogata, M., Takano, K., Moriuchi, Y., Kondo, T., Ueki, T., Nakano, N., Mori, T., Uoshima, N., Nagafuji, K., Yamasaki, S., Shibasaki, Y., Sakai, R., Kato, K., Choi, I., Jo, Y., Eto, T., Kako, S., Oshima, K. & Fukuda, T. (2018) Effects of Prophylactic Foscarnet on Human Herpesvirus-6 Reactivation and Encephalitis in Cord Blood Transplant

- Recipients: A Prospective Multicenter Trial with an Historical Control Group. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 1264–1273.
- Ogimi, C., Waghmare, A.A., Infectious, J.K.C. 2017 Clinical significance of human coronavirus in bronchoalveolar lavage samples from hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic .... *academic.oup.com*.
- Olerup, O. & Zetterquist, H. (1992) HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue antigens*, **39**, 225–235.
- Olson, A.L., Dahi, P.B., Zheng, J., Devlin, S.M., Lubin, M., Gonzales, A.-M., Giralt, S.A., Perales, M.-A., Papadopoulos, E.B., Ponce, D.M., Young, J.W., Kernan, N.A., Scaradavou, A., O'Reilly, R.J., Small, T.N., Papanicolaou, G. & Barker, J.N. (2014) Frequent human herpesvirus-6 viremia but low incidence of encephalitis in double-unit cord blood recipients transplanted without antithymocyte globulin. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 787–793.
- Ortega, M., Rovira, M., Almela, M., Marco, F., la Bellacasa, de, J.P., Martínez, J.A., Carreras, E. & Mensa, J. (2005) Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Annals of Hematology*, **84**, 40–46.
- Ottinger, H.D., Beelen, D.W., Scheulen, B., Schaefer, U.W. & Grosse-Wilde, H. (1996) Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood*, **88**, 2775–2779.
- Pagano, L., Dragonetti, G., Cattaneo, C., Marchesi, F., Veggia, B., Busca, A., Candoni, A., Prezioso, L., Criscuolo, M., Cesaro, S., Delia, M., Fanci, R., Stanzani, M., Ferrari, A., Martino, B., Melillo, L., Nadali, G., Simonetti, E., Ballanti, S., Picardi, M., et al (2017) Changes in the incidence of candidemia and related mortality in patients with hematologic malignancies in the last ten years. A SEIFEM 2015-B report. *Haematologica*, **102**, e407–e410.
- Park, M., Lee, Y.H., Lee, S.H., Yoo, K.H., Sung, K.W., Koo, H.H., Lee, J.W., Kang, H.J., Park, K.D., Shin, H.Y., Ahn, H.S., Lee, J.W., Chung, N.-G., Cho, B., Kim, H.-K., Koh,

- K.-N., Im, H.J., Seo, J.J., Baek, H.J., Kook, H., et al (2015) Cytomegalovirus infection in seropositive unrelated cord blood recipients: a study of 349 Korean patients. *Annals of Hematology*, **94**, 481–489.
- Parody, R., Martino, R., Rovira, M., Vázquez, L., Vázquez, M.J., la Cámara, de, R., Blazquez, C., Fernández-Avilés, F., Carreras, E., Salavert, M., Jarque, I., Martín, C., Martínez, F., López, J., Torres, A., Sierra, J. & Sanz, G.F. (2006) Severe Infections after Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: Comparison of Cord Blood Transplantation with Peripheral Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 734–748.
- Paulin, T., Ringdén, O., Nilsson, B., Lönnqvist, B. & Gahrton, G. (1987) Variables predicting bacterial and fungal infections after allogeneic marrow engraftment. *Transplantation*, **43**, 393–398.
- Peggs, K.S. & Mackinnon, S. (2004) Immune reconstitution following haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology*, **124**, 407–420.
- Piñana, J.L., Gómez, M.D., Pérez, A., Madrid, S., Balaguer Rosello, A., Giménez, E., Montoro, J., González, E.M., Vinuesa, V., Moles, P., Hernández-Boluda, J.C., Salavert, M., Calabuig, M., Sanz, G., Solano, C., Sanz, J. & Navarro, D. (2018a) Community-acquired respiratory virus lower respiratory tract disease in allogeneic stem cell transplantation recipient: Risk factors and mortality from pulmonary virus-bacterial mixed infections. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, e12926.
- Piñana, J.L., Madrid, S., Pérez, A., Hernández-Boluda, J.C., Giménez, E., Terol, M.J., Calabuig, M., Navarro, D. & Solano, C. (2018b) Epidemiologic and Clinical Characteristics of Coronavirus and Bocavirus Respiratory Infections after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Prospective Single-Center Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 563–570.
- Piñana, J.L., Madrid, S., Pérez, A., Hernández-Boluda, J.C., Giménez, E., Terol, M.J., Calabuig, M., Navarro, D. & Solano, C. (2018c) Epidemiologic and Clinical Characteristics of Coronavirus and Bocavirus Respiratory Infections after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Prospective Single-Center Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 563–570.

- Piñana, J.L., Pérez, A., Montoro, J., Giménez, E., Dolores Gómez, M., Lorenzo, I., Madrid, S., González, E.M., Vinuesa, V., Hernández-Boluda, J.C., Salavert, M., Sanz, G., Solano, C., Sanz, J. & Navarro, D. (2018d) Clinical effectiveness of influenza vaccination after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A cross-sectional prospective observational study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- Piñana, J.L., Sanz, J., Esquirol, A., Martino, R., Picardi, A., Barba, P., Parody, R., Gayoso, J., Montesinos, P., Guidi, S., Terol, M.J., Moscardó, F., Solano, C., Arcese, W., Sanz, M.A., Sierra, J., Sanz, G. GETH GITMO groups (2016) Umbilical cord blood transplantation in adults with advanced hodgkin's disease: high incidence of post-transplant lymphoproliferative disease. *European journal of haematology*, **96**, 128–135.
- Politikos, I. & Boussiotis, V.A. (2014) The role of the thymus in T-cell immune reconstitution after umbilical cord blood transplantation. *Blood*, **124**, 3201–3211.
- Ponce, D.M., Eapen, M., Sparapani, R., O'Brien, T.A., Chan, K.W., Chen, J., Craddock, J., Schultz, K.R., Wagner, J.E., Perales, M.-A. & Barker, J.N. (2015) In Vivo T Cell Depletion with Myeloablative Regimens on Outcomes after Cord Blood Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 2173–2179.
- Poutsiaka, D.D., Munson, D., Price, L.L., Chan, G.W. & Snyderman, D.R. (2011) Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone Marrow Transplantation*, **46**, 300–307.
- Poutsiaka, D.D., Price, L.L., Ucuizian, A., Chan, G.W., Miller, K.B. & Snyderman, D.R. (2007) Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplantation*, **40**, 63–70.
- Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H.G., Beatty, P., Hows, J. & Thomas, E.D. (1995) 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. In pp 825–828.
- Reusser, P., Riddell, S.R., Meyers, J.D. & Greenberg, P.D. (1991) Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection

- and disease. *Blood*, **78**, 1373–1380.
- Roback, J.D., Caliendo, A.M., Newman, J.L., Sgan, S.L., Saakadze, N., Gillespie, T.W., Lane, T.A., Kurtzberg, J. & Hillyer, C.D. (2005) Comparison of cytomegalovirus polymerase chain reaction and serology for screening umbilical cord blood components. *Transfusion*, **45**, 1722–1728.
- Robin, M., Marque-Juillet, S., Scieux, C., Peffault de Latour, R., Ferry, C., Rocha, V., Molina, J.-M., Bergeron, A., Devergie, A., Gluckman, E., Ribaud, P. & Socié, G. (2007) Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica*, **92**, 1254–1257.
- Rocha, V. & Gluckman, E. (2009) Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *British journal of haematology*, **147**, 262–274.
- Rocha, V., Cornish, J., Sievers, E.L., Filipovich, A., Locatelli, F., Peters, C., Remberger, M., Michel, G., Arcese, W., Dallorso, S., Tiedemann, K., Busca, A., Chan, K.W., Kato, S., Ortega, J., Vowels, M., Zander, A., Souillet, G., Oakill, A., Woolfrey, A., et al (2001) Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood*, **97**, 2962–2971.
- Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G., Arcese, W., Schwerdtfeger, R., Bosi, A., Jacobsen, N., Ruutu, T., de Lima, M., Finke, J., Frassoni, F., Gluckman, E., Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant GroupEurocord-Netcord Registry (2004) Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *New England Journal of Medicine*, **351**, 2276–2285.
- Romero, S., Montoro, J., Guinot, M., Almenar, L., Andreu, R., Balaguer, A., Beneyto, I., Espí, J., Gómez-Codina, J., Iacoboni, G., Jarque, I., López-Andújar, R., Mayordomo-Aranda, E., Montalar, J., Pastor, A., Pastor, M., Piñana, J.L., Rojas-Ferrer, N., Sánchez-Lázaro, I., Sandoval, J., et al (2018) Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, **71**, 1–9.
- Rovira, M. & Camps, I.R. (2007) Infecciones en el trasplante de progenitores

- hematopoyéticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, **25**, 477–486.
- Ruggeri, A., Ciceri, F., Gluckman, E., Labopin, M., Rocha, V. Eurocord and Acute Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group (2010) Alternative donors hematopoietic stem cells transplantation for adults with acute myeloid leukemia: Umbilical cord blood or haploidentical donors? *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **23**, 207–216.
- Ruggeri, A., Labopin, M., Sormani, M.P., Sanz, G., Sanz, J., Volt, F., Michel, G., Locatelli, F., Diaz De Heredia, C., O'Brien, T., Arcese, W., Iori, A.P., Querol, S., Kogler, G., Lecchi, L., Pouthier, F., Garnier, F., Navarrete, C., Baudoux, E., Fernandes, J., et al (2014) Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Haematologica*, **99**, 1509–1515.
- Saavedra, S., Sanz, G.F., Jarque, I., Moscardó, F., Jiménez, C., Lorenzo, I., Martín, G., Martínez, J., La Rubia, de, J., Andreu, R., Mollá, S., Llopis, I., Fernández, M.J., Salavert, M., Acosta, B., Gobernado, M. & Sanz, M.A. (2002) Early infections in adult patients undergoing unrelated donor cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **30**, 937–943.
- Sale, G.E., Alavaikko, M., Schaeffers, K.M. & Mahan, C.T. (1992) Abnormal CD4:CD8 ratios and delayed germinal center reconstitution in lymph nodes of human graft recipients with graft-versus-host disease (GVHD): an immunohistological study. *Experimental Hematology*, **20**, 1017–1021.
- Sanz, G.F., Saavedra, S., Planelles, D., Senent, L., Cervera, J., Barragán, E., Jiménez, C., Larrea, L., Martín, G., Martínez, J., Jarque, I., Moscardó, F., Plumé, G., Andreu, R., Regadera, A.I., García, I., Mollá, S., Solves, P., La Rubia, de, J., Bolufer, P., et al (2001) Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood*, **98**, 2332–2338.
- Sanz, J., Arango, M., Senent, L., Jarque, I., Montesinos, P., Sempere, A., Lorenzo, I., Martín, G., Moscardó, F., Mayordomo, E., Salavert, M., Cañigral, C., Boluda, B., Salazar, C., López-Hontangas, J.L., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2014) EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological diseases. *Bone Marrow Transplantation*, **49**, 397–402.

- Sanz, J., Boluda, J.C.H., Martin, C., González, M., Ferrá, C., Serrano, D., de Heredia, C.D., Barrenetxea, C., Martínez, A.M., Solano, C., Sanz, M.A., Sanz, G.F. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) (2012) Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplantation*, **47**, 1287–1293.
- Sanz, J., Cano, I., González-Barberá, E.M., Arango, M., Reyes, J., Montesinos, P., Lorenzo, I., Jarque, I., Martínez, J., López, F., Arilla, M.J., Lancharro, A., Moscardó, F., López-Hontangas, J.L., Salavert, M., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2015a) Bloodstream infections in adult patients undergoing cord blood transplantation from unrelated donors after myeloablative conditioning regimen. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 755–760.
- Sanz, J., Cano, I., González-Barberá, E.M., Arango, M., Reyes, J., Montesinos, P., Lorenzo, I., Jarque, I., Martínez, J., López, F., Arilla, M.J., Lancharro, A., Moscardó, F., López-Hontangas, J.L., Salavert, M., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2015b) Bloodstream infections in adult patients undergoing cord blood transplantation from unrelated donors after myeloablative conditioning regimen. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 755–760.
- Sanz, J., Kwon, M., Bautista, G., Sanz, M.A., Balsalobre, P., Piñana, J.L., Solano, C., Duarte, R., Ferrá, C., Lorenzo, I., Martin, C., Barba, P., Pascual, M.J., Martino, R., Gayoso, J., Buño, I., Regidor, C., la Iglesia, de, A., Montoro, J., Diez-Martin, J.L., et al (2017) Single umbilical cord blood with or without CD34+ cells from a third-party donor in adults with leukemia. *Blood Advances*, **1**, 1047–1055.
- Sanz, J., Picardi, A., Boluda, J.C.H., Martin, C., Ferrá, C., Nozzoli, C., Gonzalez-Vicent, M., Rambaldi, A., Valcárcel, D., Verdeguer, A., Serrano, D., de Heredia, C.D., Pascual, M.J., de Paz, R., Montesinos, P., Bartolozzi, B., Algarotti, A., Sanz, M.A., Arcese, W. & Sanz, G.F. (2013) Impact of Graft-versus-Host Disease Prophylaxis on Outcomes after Myeloablative Single-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1387–1392.
- Sanz, M.A. (2004) Cord-Blood Transplantation in Patients with Leukemia — A Real Alternative for Adults. *New England Journal of Medicine*, **351**, 2328–2330.

- Sashihara, J., Tanaka-Taya, K., Tanaka, S., Amo, K., Miyagawa, H., Hosoi, G., Taniguchi, T., Fukui, T., Kasuga, N., Aono, T., Sako, M., Hara, J., Yamanishi, K. & Okada, S. (2002) High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood*, **100**, 2005–2011.
- Sauter, C., Abboud, M., Jia, X., Heller, G., Gonzales, A.-M., Lubin, M., Hawke, R., Perales, M.-A., van den Brink, M.R., Giralt, S., Papanicolaou, G., Scaradavou, A., Small, T.N. & Barker, J.N. (2011) Serious infection risk and immune recovery after double-unit cord blood transplantation without antithymocyte globulin. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **17**, 1460–1471.
- Scheurer, M.E., Pritchett, J.C., Amirian, E.S., Zemke, N.R., Lusso, P. & Ljungman, P. (2012) HHV-6 encephalitis in umbilical cord blood transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplantation*, **48**, 574–580.
- Seo, S., Waghmare, A., Scott, E.M., Xie, H., Kuypers, J.M., Hackman, R.C., Campbell, A.P., Choi, S.-M., Leisenring, W.M., Jerome, K.R., Englund, J.A. & Boeckh, M. (2017) Human rhinovirus detection in the lower respiratory tract of hematopoietic cell transplant recipients: association with mortality. *Haematologica*, **102**, haematol.2016.153767–1130.
- Seo, S., Xie, H., Campbell, A.P., Kuypers, J.M., Leisenring, W.M., Englund, J.A. & Boeckh, M. (2014) Parainfluenza virus lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplant: viral detection in the lung predicts outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **58**, 1357–1368.
- Shpall, E.J., Quinones, R., Giller, R., Zeng, C., Baron, A.E., Jones, R.B., Bearman, S.I., Nieto, Y., Freed, B., Madinger, N., Hogan, C.J., Slat-Vasquez, V., Russell, P., Blunk, B., Schissel, D., Hild, E., Malcolm, J., Ward, W. & McNiece, I.K. (2002) Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **8**, 368–376.
- Shulman, H.M., Sullivan, K.M., Weiden, P.L., McDonald, G.B., Striker, G.E., Sale, G.E., Hackman, R., Tsoi, M.S., Storb, R. & Thomas, E.D. (1980) Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American journal of medicine*, **69**, 204–217.

- Silva, L. de P., Patah, P.A., Saliba, R.M., Szewczyk, N.A., Gilman, L., Neumann, J., Han, X.-Y., Tarrand, J., Ribeiro, R., Gulbis, A., Shpall, E.J., Jones, R., Popat, U., Walker, J.A., Petropoulos, D., Chiatone, A., Stewart, J., El-Zimaity, M., Anderlini, P., Giralt, S., et al (2010) Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*, **95**, 1183–1190.
- Storek, J., Dawson, M.A., Storer, B., Stevens-Ayers, T., Maloney, D.G., Marr, K.A., Witherspoon, R.P., Bensinger, W., Flowers, M.E.D., Martin, P., Storb, R., Appelbaum, F.R. & Boeckh, M. (2001) Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood*, **97**, 3380–3389.
- Storek, J., Geddes, M., Khan, F., Huard, B., Helg, C., Chalandon, Y., Passweg, J. & Roosnek, E. (2008) Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Seminars in immunopathology*, **30**, 425–437.
- Styczynski, J. (2017) Pneumonia in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *OncoReview*, **7**, 126–138.
- Styczynski, J., van der Velden, W., Fox, C.P., Engelhard, D., la Cámara, de, R., Cordonnier, C., Ljungman, P. Sixth European Conference on Infections in Leukemia, a joint venture of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT-IDWP), the Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN) (2016) Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*, **101**, 803–811.
- Szabolcs, P. (2011) T-lymphocyte recovery and function after cord blood transplantation. *Immunologic research*, **49**, 56–69.
- Szabolcs, P. & Cairo, M.S. (2010) Unrelated umbilical cord blood transplantation and immune reconstitution. *Seminars in Hematology*, **47**, 22–36.
- Szabolcs, P. & Niedzwiecki, D. (2007) Immune reconstitution after unrelated cord blood transplantation. *Cytotherapy*, **9**, 111–122.

- Szabolcs, P., Park, K.D., Reese, M., Marti, L., Broadwater, G. & Kurtzberg, J. (2003) Coexistent naïve phenotype and higher cycling rate of cord blood T cells as compared to adult peripheral blood. *Experimental Hematology*, **31**, 708–714.
- Takagi, S., Araoka, H., Uchida, N., Uchida, Y., Kaji, D., Ota, H., Nishida, A., Ishiwata, K., Tsuji, M., Yamamoto, H., Ito, T., Matsuno, N., Yamamoto, G., Asano-Mori, Y., Hayashi, M., Izutsu, K., Masuoka, K., Wake, A., Makino, S., Yoneyama, A., et al (2014) A prospective feasibility study of primary prophylaxis against invasive fungal disease with voriconazole following umbilical cord blood transplantation with fludarabine-based conditioning. *International journal of hematology*, **99**, 652–658.
- Takahashi, S. (2004) Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*, **104**, 3813–3820.
- Takami, A., Mochizuki, K., Asakura, H., Yamazaki, H., Okumura, H. & Nakao, S. (2005) High incidence of cytomegalovirus reactivation in adult recipients of an unrelated cord blood transplant. *Haematologica*, **90**, 1290–1292.
- Terasaki, P.I. & McClelland, J.D. (1964) Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*, **204**, 998–1000.
- Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.-A.H., Boeckh, M.J., Boeckh, M.A., Center for International Blood and Marrow Research, National Marrow Donor program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Disease CanadaCenters for Disease Control and Prevention (2009) Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 1143–1238.
- Tomonari, A., Iseki, T., Ooi, J., Takahashi, S., Shindo, M., Ishii, K., Nagamura, F., Uchimar, K., Tani, K., Tojo, A. & Asano, S. (2003) Cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for adult patients: a single institute experience in Japan. *British journal of haematology*, **121**, 304–311.

- Tomonari, A., Takahashi, S., Ooi, J., Tsukada, N., Konuma, T., Kato, S., Kasahara, S., Iseki, T., Yamaguchi, T., Tojo, A. & Asano, S. (2008) Impact of cytomegalovirus serostatus on outcome of unrelated cord blood transplantation for adults: a single-institute experience in Japan. *European journal of haematology*, **80**, 251–257.
- Tomonari, A., Takahashi, S., Ooi, J., Tsukada, N., Konuma, T., Kobayashi, T., Sato, A., Takasugi, K., Iseki, T., Tojo, A. & Asano, S. (2007) Bacterial bloodstream infection in neutropenic adult patients after myeloablative cord blood transplantation: experience of a single institution in Japan. *International journal of hematology*, **85**, 238–241.
- Tong, J., Sun, Z., Liu, H., Geng, L., Zheng, C., Tang, B., Song, K., Yao, W. & Liu, X. (2013) Risk factors of CMV infection in patients after umbilical cord blood transplantation: a multicenter study in China. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*, **25**, 695–703.
- Ullmann, A.J., Lipton, J.H., Vesole, D.H., Chandrasekar, P., Langston, A., Tarantolo, S.R., Greinix, H., Morais de Azevedo, W., Reddy, V., Boparai, N., Pedicone, L., Patino, H. & Durrant, S. (2007) Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine*, **356**, 335–347.
- Upton, A., Kirby, K.A., Carpenter, P., Boeckh, M. & Marr, K.A. (2007) Invasive Aspergillosis following Hematopoietic Cell Transplantation: Outcomes and Prognostic Factors Associated with Mortality. *Clinical Infectious Diseases*, **44**, 531–540.
- Ustun, C., Slabý, J., Shanley, R.M., Vydra, J., Smith, A.R., Wagner, J.E., Weisdorf, D.J. & Young, J.-A.H. (2012) Human Parainfluenza Virus Infection after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Management, Mortality, and Changes over Time. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 1580–1588.
- Vandenbosch, K., Ovetchkine, P., Champagne, M.A., Haddad, E., Alexandrov, L. & Duval, M. (2008) Varicella-zoster virus disease is more frequent after cord blood than after bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **14**, 867–871.
- Vidal, C.G., Upton, A., Kirby, K.A. & Marr, K.A. (2008) Epidemiology of Invasive Mold Infections in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Biological Risk Factors for

- Infection According to Time after Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, **47**, 1041–1050.
- Wagner, J.E., Jr., Eapen, M., Carter, S., Wang, Y., Schultz, K.R., Wall, D.A., Bunin, N., Delaney, C., Haut, P., Margolis, D., Peres, E., Verneris, M.R., Walters, M., Horowitz, M.M. & Kurtzberg, J. (2014) One-Unit versus Two-Unit Cord-Blood Transplantation for Hematologic Cancers. *New England Journal of Medicine*, **371**, 1685–1694.
- Walker, C.M., van Burik, J.-A.H., De For, T.E. & Weisdorf, D.J. (2007) Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 1106–1115.
- Williams, K.M. & Gress, R.E. (2009) Immune Reconstitution and Implications for Immunotherapy Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In *Allogeneic Stem Cell Transplantation* pp 545–564. Totowa, NJ: Humana Press.
- Williams, K.M., Hakim, F.T. & Gress, R.E. (2007) T cell immune reconstitution following lymphodepletion. *Seminars in immunology*, **19**, 318–330.
- Winston, D.J., Bartoni, K., Territo, M.C. & Schiller, G.J. (2011) Efficacy, Safety, and Breakthrough Infections Associated with Standard Long-Term Posaconazole Antifungal Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **17**, 507–515.
- Wolfrohm, A., Porcher, R., Legoff, J., Peffault de Latour, R., Xhaard, A., de Fontbrune, F.S., Ribaud, P., Bergeron, A., Socié, G. & Robin, M. (2014) Viral respiratory infections diagnosed by multiplex PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term incidence and outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 1238–1241.
- Yamane, A., Mori, T., Suzuki, S., Mihara, A., Yamazaki, R., Aisa, Y., Nakazato, T., Shimizu, T., Ikeda, Y. & Okamoto, S. (2007) Risk factors for developing human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its association with central nervous system disorders. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 100–106.

- Yamasaki, S., Heike, Y., Mori, S., Fukuda, T., Maruyama, D., Kato, R., Usui, E., Koido, K., Kim, S., Tanosaki, R., Tobinai, K., Teshima, T. & Takaue, Y. (2008) Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, **10**, 252–259.
- Yazaki, M., Atsuta, Y., Kato, K., Kato, S., Taniguchi, S., Takahashi, S., Ogawa, H., Kouzai, Y., Kobayashi, T., Inoue, M., Kobayashi, R., Nagamura-Inoue, T., Azuma, H., Takanashi, M., Kai, S., Nakabayashi, M., Saito, H. Japan Cord Blood Bank Network (2009) Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 439–446.
- Yoo, J.-H., Lee, D.-G., Choi, S.M., Choi, J.-H., Park, Y.-H., Kim, Y.-J., Kim, H.J., Lee, S., Kim, D.-W., Lee, J.-W., Min, W.-S., Shin, W.-S. & Kim, C.-C. (2004) Infectious complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Bone Marrow Transplantation*, **34**, 497.
- Yoo, J.H., Huh, D.H., Choi, J.H., Shin, W.S., Kang, M.W., Kim, C.C. & Kim, D.J. (1997) Molecular Epidemiological Analysis of Quinolone-Resistant Escherichia coli Causing Bacteremia in Neutropenic Patients with Leukemia in Korea. *Clinical Infectious Diseases*, **25**, 1385–1391.
- Yoon, H.S., Lee, J.H., Choi, E.S., Seo, J.J., Moon, H.N., Kim, M.N. & Im, H.J. (2009) Cytomegalovirus infection in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation at a single center: A retrospective study of the risk factors. *Pediatric Transplantation*, **13**, 898–905.
- Yue, C., Kang, Z., Ai, K., Xu, D., Wu, J., Pan, Y., Yan, J., Liu, M. & Liu, Q. (2016) Virus infection facilitates the development of severe pneumonia in transplant patients with hematologic malignancies. *Oncotarget*, **7**, 53930–53940.
- Yuen, K.Y., Woo, P.C., Hui, C.H., Luk, W.K., Chen, F.E., Lie, A.K. & Liang, R. (1998) Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. *Bone Marrow Transplantation*, **21**, 1137–1143.
- Zaia, J.A. (2002) Prevention of Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic Stem Cell

Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, **35**, 999–1004.

Zerr, D.M. (2012) Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Current opinion in infectious diseases*, **25**, 438–444.