

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema ceftazidima versus cefepime”

**Tesis que para obtener el Diploma de
Especialista en Medicina Interna**

**Presenta:
Fernanda Samperio Vera**

**Director:
Dr. Óscar Israel Flores Barrientos**

Villahermosa, Tabasco.

Enero 2023



Villahermosa, Tabasco, 26 de enero de 2023

Of. No. 087/DACS/JI

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

C. Fernanda Samperio Vera

Especialización en Medicina Interna

Presente

Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada "**Evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema ceftazidima versus cefepime**" con índice de similitud **12%** y registro del proyecto **No. JI-PG-104**; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dra. Denisse Sánchez Prieto, Dr. Wilts Damián Pérez, Dr. Omar Enrique Ocaña García, Dr. Jorge Alonso Joaquín Torres Pérez y el Dr. Jesús Manuel Barrueta Alegria. Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional de la **Especialización en Medicina Interna**, donde funge como Director de Tesis: Dr. Oscar Israel Flores Barrientos.

A t e n t a m e n t e

Dra. Miriam Carolina Martínez López
Directora



C.c.p.- Dr. Oscar Israel Flores Barrientos. – Directo de tesis
C.c.p.- Dr. Wilts Damián Pérez – Sinodal
C.c.p.- Dr. Denisse Sánchez Prieto. - sinodal
C.c.p.- Dr. Omar Enrique Ocaña García. - Sinodal
C.c.p.- Dr. Jorge Alonos Joaquín Torres Pérez. - Sinodal
C.c.p.- Dr. Jesús Manuel Barrueta Alegria - Sinodal
C.c.p.- Archivo
DC'MCML/LMC'FJOD/ikrd*



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 14:00 horas del día 16 del mes de enero de 2023 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema ceftazidima versus cefepime"

Presentada por el alumno (a):

Samperio	Vera	Fernanda
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)
Con Matricula		

1	9	1	E	5	6	0	0	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialista en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

 Dr. Óscar Israel Flores Barrientos
 Directores de Tesis

 Dra. Denisse Sánchez Prieto

 Dr. Wilts Damián Pérez

 Dr. Omar Enrique Ocaña García

 Dr. Jorge Alonso Joaquín Torres Pérez

 Dr. Jorge Alonso Joaquín Torres Pérez

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 12 de diciembre de 2022, la que suscribe, Fernanda Samperio Vera, alumna del programa de la Especialidad en Medicina Interna, con número de matrícula 191E56005 adscrita a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema ceftazidima versus cefepime”**, bajo la Dirección del Dr. Óscar Israel Flores Barrientos. Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: fsave93@gmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Fernanda Samperio Vera

Nombre y Firma



Sello

Dedicatoria

Para Irma, Jorge y Miguel, mis padres y hermano,
las personas más importantes de mi vida y a las que más amo.

Agradecimientos

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí y cumplir mi sueño.

“Lo mejor de trabajar en equipo es que siempre tienes alguien a tu lado”

-Margaret Carty

A mis compañeros de residencia, quienes estuvieron a mi lado a lo largo de estos cuatro años, en especial a Alfonso, Samantha, Erick, Eduardo, Eli, Charly, Ale, Diana y Lupita; en los buenos momentos, los divertidos y los difíciles, sé que puedo contar con ustedes. Los quiero.

*“Uno recuerda con aprecio a sus maestros brillantes,
pero con gratitud a aquellos que tocaron nuestros sentimientos”*

-Carl Gustav Jung

A mis profesores y adscritos, parte esencial de mi formación como médico y como ser humano. Gracias por sus consejos, su tiempo y enseñanzas; tienen mi admiración, respeto y cariño.

ÍNDICE

Índice de tablas y figuras	IV
Abreviaturas.....	V
Glosario de términos.....	VII
Resumen	VIII
Abstract	IX
1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	3
2.1 Leucemia linfoblástica aguda.....	3
2.2 Neutropenia febril.....	5
2.3 Cefalosporinas.....	19
3. Planteamiento del problema.....	22
4. Justificación.....	23
5. Hipótesis	25
6. Objetivos	25
7. Material y métodos	26
8. Resultados	30
8.1 Características sociodemográficas:.....	30
8.2 Características de la enfermedad	34
8.3 Características de los episodios de neutropenia	34
8.4 Características de la bacteriemia.....	36
8.5 Evolución y seguimiento	38
9. Discusión.....	40
10. Conclusiones.....	43

11. Perspectivas.....	44
12. Referencias.....	45
13. Anexos.....	50

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Índice de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1.	Tratamiento de primera línea de la leucemia linfoblástica aguda.....	5
Tabla 2.	Patógenos bacterianos más frecuentes	7
Tabla 3.	Sistema pronóstico de Talcott	9
Tabla 4.	Sistema pronóstico MASCC	9
Tabla 5.	Escala CISNE.....	11
Tabla 6.	Distribución por estado nutricional y comorbilidades.....	32
Tabla 7.	Distribución según características de la enfermedad	34
Tabla 8.	Distribución según las características de los eventos de neutropenia febril.	36
Tabla 9.	Microorganismos identificados por hemocultivo	37
Tabla 10.	Perfil de resistencia.....	37
Tabla 11.	Distribución de fallecidos.....	38

Gráficas

Gráfica 1.	Distribución por grupo etario.	31
Gráfica 2.	Distribución por género	31
Gráfica 3.	Distribución por escolaridad	33
Gráfica 4.	Distribución por lugar de origen.....	33
Gráfica 5.	Distribución según score MASCC	35
Gráfica 6.	Distribución según score CISNE	35
Gráfica 7.	Porcentaje de hemocultivos positivos.....	36
Gráfica 8.	Curva Kaplan-Meier para supervivencia por grupos.....	39

Abreviaturas

ASCO *American Society of Clinic Oncology*, del inglés Sociedad Americana de Oncología Clínica

BLEE Beta lactamasa de espectro extendido

CAN Conteo absoluto de neutrófilos

CISNE *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*, del inglés Índice Clínico de Neutropenia Febril Estable

CVC Catéter venoso central

ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*, del inglés Grupo de Oncología Cooperativa del Este

FAB *French-American-British*, del inglés Francesa-Americana-Británica

FDA *Food and Drug Administration*, del inglés Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

IAAS Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud

IDSA *Infectious Disease Society of America*, del inglés Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

INCAN Instituto Nacional de Cancerología

INEGI Instituto Nacional de Estadística y Geografía

KPC *Klebsiella Carbapenemase Producer*, del inglés *Klebsiella* productora de carbapenemasas

LCR Líquido cefalorraquídeo

LLA Leucemia linfoblástica aguda

MASCC *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*, del inglés Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer

MDR Multidrogorresistente

MRSA *Methiciline Resistant Staphilococcus Aureus*, del inglés *Staphilococcus aureus* metilino resistente

NF Neutropenia febril

OMS Organización Mundial de la Salud

PCR *Polymerase Chain Reaction*, del inglés Reacción en cadena de la polimerasa

UCI Unidad de Cuidados Intensivos

VRE *Vancomycin Resistant Enterococcus*, del inglés Enterococo resistente a vancomicina

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Glosario de términos

Antibioticoterapia empírica: Aquel administrado en caso de sospecha de infección previo a que los resultados microbiológicos estén disponibles; la elección del tratamiento con base en la sospecha clínica y la epidemiología local.

Bacteriemia: Hemocultivo positivo confirmado por laboratorio, que puede ser consecuencia de infección en otros sitios (secundaria) o no (primaria).

Citostático: Fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de las células tumorales, alterando la división celular y destruyendo las células que se multiplican más rápidamente

Colonización: Presencia de bacterias en superficies corporales tales como piel o mucosas sin invadir o dañar el tejido y sin desencadenar una respuesta inmune.

Glucocorticoide: Fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal esencial para la adaptación al estrés físico o emocional.

Hematopoyesis: Proceso de producción de las células sanguíneas, que involucra la proliferación, diferenciación y maduración celular a partir de un precursor común, la célula madre hematopoyética.

Infección asociada a catéter: Bacteriemia y manifestaciones clínicas de infección en presencia de un dispositivo intravascular con >1 hemocultivo positivo de vena periférica sin otro foco de infección sospechado o confirmado.

Intratecal: Se dice de la vía de administración de fármacos por la cual estos son introducidos directamente en el espacio subaracnoideo.

Multidrogorresistencia: Ausencia de susceptibilidad a al menos una de las siguientes categorías antimicrobianas: penicilinas antipseudomonas, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.

Profilaxis antibiótica: Administración de antibióticos a pacientes sin signos ni síntomas de infección con el propósito de prevenir complicaciones infecciosas.

Resumen

Objetivo: Comparar la evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema ceftazidima versus cefepime en dosis estándar en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

Materiales y métodos: Es un ensayo clínico simple abierto, en el que se incluyeron pacientes con leucemia linfoblástica que presentaron neutropenia febril posterior a recibir quimioterapia, y que recibieron ceftazidima o cefepime como esquema antibiótico anticipado, toma de hemocultivo y seguimiento de la evolución de la neutropenia durante 30 días.

Resultados: Se incluyeron 82 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica que presentaron neutropenia febril secundaria a quimioterapia. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de resolución de la neutropenia ($p=0.344$, LogRank). Durante el seguimiento se reportaron 9 defunciones, sólo 4 atribuidas a choque séptico las cuales ocurrieron únicamente en el grupo de ceftazidima, el resto fueron atribuidas a actividad de la enfermedad ($p=0.063$). Los patógenos identificados con mayor frecuencia fueron Gram negativos (77%), incluyendo *E. coli*(40%), *P. aeruginosa* (13%) y *K. pneumoniae* (17%); se encontró resistencia por BLEE y a carbapenémicos.

Conclusiones: El uso de cefepime no modifica favorablemente la evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ya que durante el seguimiento de los pacientes no se encontraron diferencias en cuanto al tiempo de resolución de la neutropenia. A pesar de presentar menos fallecimientos por proceso infeccioso, el uso de cefepime no resultó superior a ceftazidima.

Palabras clave: Neutropenia febril, leucemia aguda, cefepime

Abstract

Objective: To compare the evolution of febrile neutropenia in patients with acute lymphoblastic leukemia who received ceftazidime scheme versus cefepime in standard doses at the Regional Hospital of High Specialty "Dr. Juan Graham Casasús".

Materials and methods: It is a simple open clinical trial, which included patients with lymphoblastic leukemia who presented febrile neutropenia after receiving chemotherapy, and who received ceftazidime or cefepime as an anticipatory antibiotic scheme, taking blood cultures and monitoring the evolution of the neutropenia for 30 days.

Results: 82 patients diagnosed with lymphoblastic leukemia who presented febrile neutropenia secondary to chemotherapy were included. No significant differences were found in the time to resolution of neutropenia ($p=0.344$, LogRank). During follow-up, 9 deaths were reported, only 4 were attributed to septic shock, which occurred only in the ceftazidime group, the rest were attributed to disease activity ($p=0.063$). The most frequently identified pathogens were Gram negative (77%), including *E. coli* (40%), *P. aeruginosa* (13%), and *K. pneumoniae* (17%); Resistance to ESBL and carbapenems was found.

Conclusions: The use of cefepime does not favorably modify the evolution of febrile neutropenia in patients with acute lymphoblastic leukemia, since during the follow-up of the patients no differences were found regarding the time of resolution of neutropenia. Despite presenting fewer deaths from infectious processes, the use of cefepime was not superior to ceftazidime.

Keywords: Febrile neutropenia, acute leukemia, cefepime

1. Introducción

La principal causa de muerte del paciente con leucemia aguda son las infecciones, esto debido a que, posterior a la administración de quimioterapia se desarrolla un estado de inmunosupresión, en el que la neutropenia es el factor de riesgo más importante; es por esto que la neutropenia febril debe ser tratada de manera inmediata y eficiente (8).

La identificación de los factores de riesgo, así como un adecuado manejo del paciente con neutropenia febril conllevará a la disminución de su morbimortalidad. Si bien existen guías internacionales que establecen las pautas terapéuticas, éstas deben adaptarse a las características de cada institución, específicamente la epidemiología local y patrones de resistencia antimicrobiana.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en la que se recomienda la terapia empírica inicial con una cefalosporina (cefepime o ceftazidima) o con un carbapenémico (meropenem o imipenem/cilastatina), con la finalidad de disminuir toxicidad, mantener eficacia terapéutica y minimizar costos (12).

En esta institución en 2019, Ramón (30) realizó un análisis sobre susceptibilidad bacteriana en neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, reportando un aislamiento microbiológico por hemocultivo del 42% de los casos, con mayor prevalencia de cocos gram positivos en un 60%, con 41% por *Staphylococcus coagulasa negativo*; resultados semejantes a los obtenidos en un estudio previo en 2004.

En Ecuador 2012, Mendoza (23) realizó una cohorte retrospectiva entre 2010-2011 en el Departamento de Infectología del Instituto Oncológico Nacional SOLCA, donde se evaluó la efectividad de cefepime en adultos con bacteriemia en neutropenia febril, demostrando que el cefepime presenta una efectividad de 74% como

antibiótico empírico inicial en neutropenia febril con bacteriemia, manteniéndose en dicha institución como elección terapéutica contra bacterias gram negativas.

Al-Hasan en Estados Unidos 2011 (2), utilizó una cohorte retrospectiva entre 2001-2006 en los hospitales de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, para evaluar, a los 28 días, las causas de mortalidad en los pacientes adultos con bacteriemia por gram negativos que recibieron cefepime frente a los que recibieron monoterapia con beta lactámicos, comunicando que el tratamiento con cefepime no se asoció con aumento de la mortalidad en comparación con otros antibióticos beta lactámicos.

Con lo anterior, se decidió realizar la presente investigación con el objetivo de analizar la evolución del curso clínico de la enfermedad al utilizarse cefepime versus utilizar ceftazidima como terapia antibiótica empírica; esta última es el tratamiento inicial previamente utilizado en esta institución; así como identificar los patógenos aislados por hemocultivo en esta población.

Gracias a estos resultados se podrán emitir recomendaciones para el manejo de la neutropenia febril en esta institución que permitan disminuir la morbimortalidad de los pacientes y los costos al sistema de salud.

2. Marco teórico

2.1 Leucemia linfoblástica aguda

Se trata de una proliferación maligna de células linfoides bloqueadas en una etapa temprana de su diferenciación (blastos) que invaden la médula ósea y sitios extramedulares (22).

1.1.1. Epidemiología

En Estados Unidos la incidencia se estimó en 1.57 casos por 100,000 habitantes en 2014, con aproximadamente 5960 nuevos casos diagnosticados y 1470 muertes en 2018. La relación mujer:hombre es de 1-2:1; con mayor afectación en la población pediátrica, según la edad, la incidencia es más alta en niños de 1 a 4 años, posteriormente desciende a través de los años hasta alcanzar su punto más bajo entre los 25 y 40 años. Desde la década de los 70's se ha identificado un aumento de los casos de 1-1.4% por año. (11)

1.1.2. Factores predisponentes

La leucemia linfoblástica aguda se presenta más frecuentemente como una enfermedad *de novo*, con algunos casos aislados como neoplasia secundaria.

-Susceptibilidad genética: Se han identificado síndromes genéticos como síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, neurofibromatosis tipo 1 y ataxia-tangiectasia; variantes genéticas y polimorfismos de un solo nucleótido.

-Factores ambientales: La exposición in útero a radiación ionizante pesticidas y solventes se ha relacionado a un aumento del riesgo de leucemia en la infancia (17).

1.1.3. Clasificación

La primera clasificación descrita fue según su morfología acorde al sistema FAB, el cual se basa en la apariencia microscópica de las células leucémicas teñidas con Wright-Giemsa. Se han designado tres grupos morfológicos designados como L1

(linfoblastos pequeños, poco dismórficos), L2 (linfoblastos pleomórficos) y L3 (linfoblastos grandes, núcleo prominente, tipo Burkitt) (26).

1.1.4. Tratamiento

La primera línea de tratamiento incluye cuatro fases durante 2 a 3 años: Inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento. Además de prevención de infiltración al sistema nervioso central mediante administración de quimioterapia vía intratecal. Este curso de tratamiento ha permitido una supervivencia a 5 años del 90% en niños, sin embargo, en población adulta la supervivencia es menor del 45%.

Inducción: Su objetivo es el de erradicar la carga de la enfermedad y restaurar la hematopoyesis normal para lograr la remisión completa. Se basa en una combinación de cuatro citostáticos: vincristina, daunorrubicina, asparaginasa y un glucocorticoide. *Consolidación:* Consta de varios cursos secuenciales cortos de quimioterapia cada 2 semanas con el objetivo de disminuir la enfermedad residual mínima, generalmente se utilizan dosis altas de metotrexato en combinación con dosis bajas de citarabina y un glucocorticoide; seguida de una fase de *intensificación* tardía (reinducción) que incluye una combinación similar de fármacos utilizados durante la terapia de inducción. *Mantenimiento:* Consiste en mercaptopurina diaria y metotrexato semanal, con o sin vincristina, y pulsos de glucocorticoides cada 1 a 3 meses; se administra durante 2 a 3 años después de la inducción.

Existen diferentes protocolos de tratamiento con diferentes combinaciones de dosis y medicamentos quimioterapéuticos, uno de los más populares es el Hyper-CVAD, desarrollado inicialmente para recaídas, actualmente como tratamiento de primera línea; consta de 4 ciclos alternados de inducción y consolidación, conocidos como fase A y B respectivamente, resultando en un total de 8 ciclos de quimioterapia de inducción-consolidación. En casos donde existe recaída de la enfermedad, se puede considerar el uso de la llamada quimioterapia de rescate, en donde se hace uso de dosis altas de los fármacos, un ejemplo sería el uso de dosis altas de citarabina.

Tabla 1. Tratamiento de primera línea de la leucemia linfoblástica aguda

Inducción	Consolidación	Intensificación	Mantenimiento
Glucocorticoide	Glucocorticoide	Glucocorticoide	Glucocorticoide
Vincristina	Metotrexato en dosis alta	Vincristina	Metotrexato
L-asparginasa	Citarabina en dosis baja	Asparginasa	Mercaptopurina
Antraciclina	L-asparginasa	Antraciclina	Vincristina
-Terapia intratecal	-Terapia intratecal	-Terapia intratecal	-Terapia intratecal

Nuevos agentes: Durante la última década, se desarrollaron varias terapias dirigidas nuevas para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, incluidos anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD20 (rituximab), CD22 (inotuzumab ozogamicina), CD19 (blinatumomab) (22).

2.2 Neutropenia febril

Se define como una temperatura oral única mayor de 38.3°C o una temperatura sostenida de más de 38°C por 1 hora en aquellos pacientes que tiene un recuento de neutrófilo absoluto de menos de 500 células/ml o un recuento de neutrófilos absoluto que se espera que disminuya a menos de 500 células/ml en un período de 48 horas desde el comienzo del cuadro clínico; la cifra puede variar según la institución, considerando como neutropenia cifras <1500-1000 céls/uL (38).

Para fines de pronóstico y tratamiento, se consideran dos grandes grupos acorde al recuento de neutrófilos: neutropenia severa (<500céls/uL) y neutropenia profunda (<100céls/uL), ya que el riesgo de infección aumenta al disminuir la cifra de neutrófilos por debajo de 500 céls/uL, siendo mayor en aquellos con una duración prolongada de la neutropenia (>7 días). El conteo total de neutrófilos se calcula multiplicando el total de leucocitos por el porcentaje de polimorfonucleares y bandas (12).

2.2.1. Epidemiología

La fiebre se presenta en más del 80% de los pacientes que reciben quimioterapia, en ocasiones resulta ser la única manifestación de un proceso infeccioso durante la neutropenia inducida por quimioterapia, logrando documentarse 30-40% de los casos; la bacteriemia ocurre en 10-25% de los pacientes, sobre todo en casos de neutropenia prolongada o profunda, por lo que se deben conocer los factores de riesgo y métodos diagnósticos más recomendados para la identificación de pacientes con sepsis para así poder iniciar de forma oportuna el tratamiento (12).

En las últimas décadas ha ocurrido un cambio en la etiología de la fiebre, en un inicio se asociaban mayormente a bacterias Gram negativas, posteriormente los organismos Gram positivos cobraron mayor prevalencia, esto debido al aumento en el uso de dispositivos como son los catéteres venosos centrales, quienes permiten la colonización y entrada de la flora normal de la piel al torrente sanguíneo. Actualmente, la mayoría de los centros hospitalarios reportan bacteriemia tanto por Gram positivos como por Gram negativos en al menos 50% de los pacientes con NF, incluso centros que no utilizan profilaxis con fluoroquinolonas reportan una predominancia de bacterias Gram negativas.

Se ha identificado un incremento en la resistencia antimicrobiana, como son bacterias Gram negativas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA); así como aumento en el número de infecciones por *Candida* resistentes a fluconazol (*Candida krusei* y *Candida glabrata*) (19).

Actualmente el estafilococo coagulasa negativo es el microorganismo mayormente aislado en algunos centros, seguido de enterobacterias (*Enterobacter* sp, *Escherichia coli* y *Klebsiella* sp) y Gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas* sp) (12). Los patógenos más frecuentes en pacientes neutropénicos se enlistan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Patógenos bacterianos más frecuentes

Gram positivos	Gram negativos
Estafilococo coagulasa-negativo	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Incluyendo MRSA)	<i>Klebsiella</i> sp
<i>Enterococcus</i> sp (Incluyendo VRE)	<i>Enterobacter</i> sp
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Citrobacter</i> sp
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter</i> sp
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Fuente IDSA 2011

2.2.2. Factores de riesgo

Los riesgos de infección se pueden dividir en 3 grandes grupos interrelacionados: Factores que dependen de la enfermedad, del paciente y del tratamiento.

Asociados a la enfermedad: Defectos cualitativos, así como disminución del recuento de leucocitos, principalmente de los linfocitos T, debido al reemplazo de la médula ósea por la proliferación de células inmaduras. Deficiencia en la inmunidad humoral, sobre todo por afectación en la producción de IgG e IgM.

Asociados al paciente: La edad, al declinar la función inmunológica de los linfocitos B y T conforme la edad avanza; además, pacientes mayores presentan otras comorbilidades que aumentan la susceptibilidad a infecciones. Problemas nutricionales se han relacionado, en especial por los efectos adversos del tratamiento (náusea, vómito, mucositis) que disminuyen la ingesta de alimentos. La presencia de bajo peso y/o la pérdida importante de peso durante el tratamiento son indicadores pronósticos asociados a baja supervivencia e infecciones fúngicas y bacterianas.

Asociadas al tratamiento: El uso de quimioterapia intensiva, con dosis altas de múltiples medicamentos resultan en neutropenia, el riesgo de desarrollar infecciones está ligado a la severidad y duración de ésta; sobre todo si se utilizan esquemas quimioterapéuticos de rescate. Por otro lado, el uso de agentes citotóxicos o radioterapia ocasiona daño a la mucosa intestinal conocido como mucositis, que involucra cualquier porción del tracto digestivo; esta disrupción crea un punto de entrada para los microorganismos con el potencial de ocasionar bacteriemia, a lo anterior se puede agregar la alteración de la flora bacteriana intestinal ocasionada por la exposición repetida a antibióticos de amplio espectro.

La colonización fecal con microorganismos resistentes se relaciona con un incremento en la probabilidad de bacteriemia con un riesgo relativo de 3.4 a 4.5 para *E.coli* BLEE. Otro punto de entrada para las bacterias, sobre todo de gram-positivos, son los catéteres venosos centrales debido a su potencial para colonizarse, el riesgo de bacteriemia se relaciona con la cantidad de manipulaciones del dispositivo y el número de lúmenes, por lo que se deben limitar en lo posible (16).

2.2.3. Grupos de riesgo y escalas pronósticas

Categorizar a los pacientes en función del riesgo, nos ayuda a identificar aquellos pacientes con alto riesgo de complicaciones médicas graves incluida la mortalidad, al mismo tiempo ayuda a determinar el lugar del tratamiento, la vía de administración y la duración del tratamiento (12).

Los tres sistemas pronósticos más utilizados incluyen Talcott, MASCC y CISNE, los cuales se describen a continuación:

Sistema Talcott: Desarrollado y validado por Talcott (34), quien en 1988 publicó una revisión retrospectiva que incluyó al menos un 50% de pacientes con tumores hematológicos. Identifica cuatro grupos pronósticos los cuales se exponen en la

Tabla 3.

Tabla 3. Sistema pronóstico de Talcott

Grupo	Característica	Tasa de complicaciones	Mortalidad
I	Nosocomial	34%	13%
II	Comorbilidad	55%	12%
III	Neoplasia sin control	31%	18%
IV	Ninguna	2%	0%

Fuente: Talcott, 2011

Propuso que pacientes neutropénicos con una neoplasia controlada y sin patología asociada que desarrollaban fiebre fuera del hospital, podían tener un riesgo de complicaciones inferior al 5%.

Las limitaciones de esta escala pronóstica fue el elevado número de pacientes con leucemia, limitando su valor pronóstico al distorsionar la interpretación de los resultados en pacientes con tumores sólidos (34).

Sistema MASCC: Publicada en el año 2000 por Klastersky, tiene como objetivo identificar y estratificar a los pacientes en bajo o alto riesgo de complicaciones graves durante el curso posterior de la neutropenia febril (38) se muestra en la **Tabla 4.**

Tabla 4. Sistema pronóstico MASCC

Característica clínica		Puntaje
Severidad de la enfermedad	Ausencia de síntomas o síntomas leves	5
	Síntomas moderados	3
	Síntomas severos	0
Ausencia de hipotensión (Presión sistólica >90mmHg)		5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica		4
Tumor sólido o hematológico sin infección micótica		4
Ausencia de deshidratación		3
Paciente ambulatorio (Al inicio de la fiebre)		3
Edad menor de 60 años		2

Fuente ESMO, 2017

La puntuación de cada parámetro nos permite clasificar a pacientes de bajo y alto riesgo. Los resultados del conjunto de validación inicial encontraron que una puntuación MASCC de 21 o más identificó a los pacientes de bajo riesgo con un valor predictivo positivo del 91%, una especificidad del 68% y una sensibilidad del 71% (12).

- a) Alto riesgo (< 21 puntos), los pacientes de este grupo deben ser ingresados inicialmente y de carácter inmediato en un centro hospitalario para recibir tratamiento antibiótico empírico intravenoso.
- b) Bajo riesgo (> 21 puntos), los pacientes de este grupo no necesariamente deben de ingresar, ya que pueden ser candidatos a recibir tratamiento antibiótico empírico oral y ambulatorio (19).

La comparación con el modelo de Talcott encontró que el índice MASCC identificó a más pacientes como de bajo riesgo que el modelo de Talcott, pero predijo de manera menos confiable un curso sin complicaciones para los pacientes de bajo riesgo. La escala MASCC permitió que algunos pacientes hospitalizados fueran designados de bajo riesgo; la exclusión de pacientes hospitalizados, como lo hizo el modelo de Talcott, mejoró su capacidad para predecir un curso sin complicaciones (34).

CISNE: Desarrollado por Carmona-Bayonas en 2015, evalúa inestabilidad clínica, definida como ausencia de disfunción orgánica, anormalidad en signos vitales e infecciones mayores; datos de laboratorio y comorbilidades (Tabla 5). Se clasifica a los pacientes según el puntaje obtenido en bajo (*CISNE I*), moderado (*CISNE II*) y alto riesgo (*CISNE III*). Su aplicabilidad radica en la prevención de egreso prematuro de los pacientes con cáncer en los que se inició su manejo de forma intrahospitalaria; por lo que sugieren que los pacientes clasificados como *CISNE* clase III no sean enviados a casa hasta que estén verdaderamente estables y se hayan evaluado los reportes de hemocultivos (7, 24).

Tabla 5. Escala CISNE

Característica	Puntaje
ECOG-PS >2	2
Hiperglucemia inducida por estrés	2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis grado ≥ 2	1
Monocitos <200/uL	1

Fuente Carmona-Bayonas, 2015

Sin embargo, la toma de decisiones clínicas es compleja y multifactorial, requiriendo todas las herramientas disponibles y relevantes para la decisión. Los modelos matemáticos utilizados correctamente ayudan a la toma de decisiones; no la reemplazan, por lo que su interpretación deberá individualizarse para cada paciente (33).

2.2.4. Evaluación inicial

En pacientes neutropénicos la incapacidad de desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica adecuada, así como el uso de glucocorticoides incluidos en los esquemas quimioterapéuticos conllevan al enmascaramiento de los signos y síntomas clásicos de infección, y también limitan la confiabilidad de algunas pruebas de diagnóstico. Por lo que se debe realizar una adecuada anamnesis con énfasis en infecciones previas, microorganismos colonizadores y profilaxis antimicrobiana (10,15).

Se debe prestar especial atención al estado hemodinámico, incluyendo la temperatura corporal, la presencia de hipotermia también es un dato a considerar en el desarrollo de septicemia por microorganismos Gram negativos (19).

Igualmente, deben investigarse causas de fiebre no infecciosa como embolia pulmonar, fiebre medicamentosa, entre otras. Es necesario hacer un examen físico completo y diario con énfasis en los sitios con más probabilidades de infectarse (piel, catéter, orofaringe, etc.). En pacientes con fiebre persistente, conforme se produce la recuperación de neutrófilos, se van evidenciando más signos y síntomas que señalen el foco infeccioso de partida (19).

Evaluación analítica inicial de rutina: Se debe incluir un recuento completo de células sanguíneas con diferencial de la serie blanca, perfil hepático completo, electrolitos, azoados, lactato, examen general de orina y cultivos basados en sospecha clínica. Al momento de interpretar los resultados de laboratorio, es importante remarcar que la ausencia de signos de respuesta inflamatoria sugestivos de proceso infeccioso que generalmente se observan en pacientes sin neutropenia, no puede usarse para excluir la posibilidad de infección en estos pacientes, valores negativos no descartan la presencia de infección.

Microbiológicas y de otro tipo: Al momento de inicio de la fiebre se deben tomar dos sets de hemocultivos, un set consiste en una muestra de al menos 20ml de sangre (vena periférica y catéter central en caso de portarlo) que se dividirá en un medio para aerobios y otro para anaerobios; en caso de no contar con vía central se tomarán muestras sanguíneas de dos diferentes sitios de venopunción periférica. Deben tomarse muestras para análisis microbiológico y cultivo de cualquier otro sitio sospechoso de infección preferentemente previo al inicio del tratamiento antibiótico empírico (esputo, piel, orina, LCR, heces, sitio de salida del CVC, etc), la toma de muestras no debe retrasar su inicio (12).

Se han demostrado resultados inconsistentes sobre el uso de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, interleucinas 6 y 8 y procalcitonina en pacientes neutropénicos con cáncer, debido a la complejidad de la sepsis, ningún biomarcador es capaz de diferenciar de forma segura otras causas de inflamación sistémica, por lo que no existe evidencia suficiente para su uso rutinario en la toma

de decisiones sobre el inicio de antibióticos, únicamente como apoyo junto con la presentación clínica del paciente. Sin embargo, los biomarcadores tienen un alto valor predictivo negativo, por lo que pueden ser de ayuda para descartar infección y la necesidad de inicio inmediato de antibióticos (25).

Marcadores de hongos en suero: El control de los marcadores de hongos en el suero, como el antígeno galactomanano para *Aspergillus* y el análisis de 1,3-beta-D-glucano deben considerarse solo en pacientes de alto riesgo y sospecha.

Estudios de imagen: Uno de los imprescindibles en el paciente que desarrolla NF es la radiografía de tórax, en especial si presenta clínica de afectación del tracto respiratorio; pacientes de alto riesgo deben someterse además a una tomografía computadorizada (TC) de tórax; debido a que, en casi la mitad de los casos con lesiones visibles en la TC de alta resolución, la radiografía puede ser considerada como normal. La TC de senos paranasales, oído, craneal o de abdomen debe ser solicitada únicamente si hay sintomatología correspondiente (12).

2.2.5. Plan terapéutico

Un paciente neutropénico que presenta fiebre es una emergencia oncológica y debe ser tratado de inmediato (12). El tiempo de inicio del esquema antibiótico no debe superar las tres a cinco horas en caso de infección e inmediato en caso de choque séptico, el retraso en el inicio de éste se debe principalmente a la falta de reconocimiento del proceso infeccioso (25).

Bajo riesgo - Los pacientes de bajo riesgo pueden recibir tratamiento ambulatorio, pero deben ser monitoreados muy de cerca por deterioro clínico y deben ubicarse a una distancia cercano a un hospital en caso de que sea necesario. Las opciones de primera línea incluyen la monoterapia con quinolonas como moxifloxacino o ciprofloxacino en combinación con amoxicilina / ácido clavulánico o clindamicina en lugar de amoxicilina / ácido clavulánico en pacientes alérgicos a la penicilina (12).

Si un paciente permanece febril durante 48 horas, debe ampliarse la cobertura de antibióticos y el paciente deberá ser ingresado en el hospital.

Alto riesgo: Tal como se mencionó previamente, los pacientes de alto riesgo deben de ser admitidos en un centro hospitalario (34). La epidemiología local, junto con sus patrones de resistencia son cruciales para determinar el tratamiento empírico a instaurar, así como la capacidad del antibiótico de alcanzar dosis terapéuticas adecuadas en el sitio de infección (19, 25).

El esquema antimicrobiano inicial recomendado debe ser de amplio espectro y tener actividad contra *Pseudomonas* (31). La cobertura contra Gram negativos ha ido evolucionando de una combinación de antibióticos, usualmente un betalactámico con un aminoglucósido, a monoterapia con cefalosporinas de cuarta generación como cefepime, piperacilina-tazobactam o carbapenémicos (meropenem, imipenem-cilastatina) (14).

Se ha demostrado que los pacientes hemato-oncológicos infectados con microorganismos con beta-lactamasas de espectro extendido y productoras de AmpC-beta-lactamasas *Enterobacteriaceae*, MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* o *Stenotrophomonas spp*. tienen mayor probabilidad de recibir una terapia antibiótica empírica inadecuada que aquellos infectados con microorganismos susceptibles (31-69% vs 2-9%); por lo que dicha falla en la cobertura de patógenos Gram negativos afecta negativamente al paciente hematooncológico aumentando su mortalidad y prolongando la estancia hospitalaria (5).

El incremento universal de bacterias resistentes en pacientes oncológicos ha tenido consecuencias importantes en la elección de una terapia antibiótica efectiva. En muchos centros las enterobacterias ya no son susceptibles a cefalosporinas y, en casos extremos, la escasez de fármacos contra organismos resistentes a carbapenémicos obliga a utilizar combinaciones terapéuticas basadas en moléculas

anticuadas y frecuentemente tóxicas como las polimixinas. Con lo anterior, los costos para el sistema de salud se incrementan debido a estancias prolongadas. (15).

Debido al aumento en la incidencia de infecciones por Gram positivos, en algunos regímenes de manejo se incluye vancomicina al esquema empírico, sin embargo, en un meta-análisis se demostró que no hay ventaja alguna en su uso de forma sistemática, incluso se ha dejado de recomendar su uso de rutina en las guías internacionales de tratamiento de la NF excepto en circunstancias especiales en las que se sospeche infección relacionada a catéter, de piel y tejidos blandos, mucositis severa, neumonía o inestabilidad hemodinámica (14).

Uso de cefepime en neutropenia febril: El cefepime es una cefalosporina de cuarta generación que posee el espectro más amplio y equilibrado de las disponibles en la actualidad. Incluye a la mayoría de los cocos grampositivos, destacando su eficacia sobre *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, con la excepción de los estafilocos resistentes a la meticilina y los enterococos.

Con respecto a los bacilos gramnegativos es igual de activa sobre las enterobacterias que las cefalosporinas y mejor que la ceftazidima. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa* se comporta de manera similar a ceftazidima. Cerca del 60% de las cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* son sensibles y algo parecido sucede con *Acinetobacter spp* y *Burkholderia cepacia*. Presenta una excelente actividad sobre *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*, nula para *Listeria monocytogenes* y marginal sobre los anaerobios.

Sin embargo, donde el cefepime marca la diferencia frente a las cefalosporinas de tercera generación, gracias a la mayor concentración que alcanza en el espacio periplásmico y a su mejor estabilidad y menor afinidad por las betalactamasas cromosómicas, es en aquellos microorganismos hiperproductores de estas:

Citrobacter, Enterobacter, Morganella, Proteus indol positivos, Providencia, Serratia y P. aeruginosa.

En la actualidad ya existe una gran experiencia con cefepime en el tratamiento de las infecciones del neutropénico, pues se han tratado más de 1500 pacientes en el mundo occidental. Del conjunto de todos estos trabajos se deduce que el cefepime es igual de eficaz, tanto en monoterapia como en terapia combinada, que la ceftazidima o la piperacilina en las infecciones del neutropénico.

Sin embargo, si tenemos en cuenta los cambios que se han producido en los últimos años en la etiología de estas infecciones (incremento de los grampositivos y desarrollo de resistencias en los bacilos gramnegativos por betalactamasas plasmídicas de amplio espectro y cromosómicas inducidas), parece más correcto sustituir la pauta clásica por otros agentes que garanticen una mejor actividad bajo estas nuevas circunstancias.

En este sentido, el cefepime, con su amplia cobertura sobre los cocos grampositivos y su buena estabilidad frente a las nuevas betalactamasas de los gramnegativos, bien en monoterapia o de forma combinada, parece una excelente alternativa. Disminuye el empleo, al menos inicial, de glucopéptidos y por ende la toxicidad, el gasto económico y la posibilidad de que se desarrollen resistencias en el enterococo. Su utilización en monoterapia deja al descubierto los estafilococos resistentes a la meticilina, aunque su morbilidad y mortalidad no son tan elevadas como las de los gramnegativos (23).

Uso de carbapenémicos:

-Situaciones en las que está indicado el uso de carbapenémicos como régimen de primera línea: a) Pacientes gravemente enfermos (choque séptico), b) Colonización conocida o infección previa por bacterias productoras de BLEE, c) Centros con alta prevalencia de infecciones por productores de BLEE.

-Situaciones en las que la combinación con aminoglucósidos está indicada como régimen de primera línea: a) Pacientes gravemente enfermos, b) Sospecha de bacilos Gram negativos no fermentadores resistentes, basado en la epidemiología local, colonización/infección previa por estos patógenos y/o uso previo en el último mes de carbapenémicos.

-Situaciones en las que están indicados antibióticos contra bacterias Gram positivas resistentes en combinación con terapia de primera línea: a) Inestabilidad hemodinámica o evidencia de choque séptico o neumonía, b) Colonización con MRSA o VRE, c) Sospecha de infección severa asociada a catéter intravenoso, d) Infección de piel y/o tejidos blandos a cualquier nivel (5).

Las infecciones por hongos comprenden el 5% de los casos de sepsis, se han asociado a un 40-60% de la mortalidad en pacientes en la UCI, siendo *Candida* el agente etiológico predominante, aunque un 30-50% de los hemocultivos serán negativos en pacientes con candidemia. Se recomienda iniciar tratamiento antimicótico si después de 4 a 7 días el paciente persiste con fiebre, tomando en cuenta los factores de riesgo alto para infecciones micóticas como son neutropenia prolongada (>10 días) y el uso de dosis altas de esteroide (31). El esquema deberá cubrir al menos *Candida sp* y *Aspergillus sp*, pudiendo utilizar triazoles o anfotericina B, el uso de equinocandinas deberá limitarse según la epidemiología local debido a la resistencia de algunas especies de *Candida* a estos fármacos (25).

Duración del tratamiento: La reevaluación del esquema antibiótico debe ser realizada a los 2 a 4 días posteriores a su inicio, tiempo en el cual usualmente ya se cuenta con un reporte de cultivo, o al menos un resultado preliminar.

Los antibióticos pueden ser discontinuados después de 72 horas si el paciente está asintomático y hemodinámicamente estable desde la presentación inicial de la fiebre y ha permanecido afebril por 48 horas o más, independientemente del conteo de neutrófilos o el tiempo esperado de neutropenia; en caso de persistir con un

conteo <500 células/mm³, deberá permanecer bajo observación las siguientes 24 a 48 horas, si la fiebre recurre, los antibióticos deben reiniciarse a la brevedad posterior a la toma de muestras para hemocultivo y evaluación clínica completa.

En aquellos centros en los que se maneja uso de profilaxis antibiótica, esta deberá ser reinstaurada posterior a la suspensión del tratamiento empírico en caso de que el paciente persista con neutropenia. En caso de documentarse el foco infeccioso la duración del tratamiento dependerá de las condiciones específicas del paciente (3, 27).

2.2.6. Profilaxis

Organizaciones como la IDSA, ESMO, ASCO y la NCCN recomiendan la profilaxis antibacteriana con una quinolona para pacientes de alto riesgo (que serán neutropénicos por más de 7 días), se ha demostrado que reducen la incidencia de episodios de fiebre e infecciones, sin embargo, no se observó beneficio en la supervivencia (15).

En población pediátrica se han descrito beneficios del uso de levofloxacino como profilaxis primaria en pacientes con LLA que recibieron quimioterapia de inducción, tales beneficios incluyeron disminución en las tasas de neutropenia febril e infección documentada microbiológicamente, así como disminución en la exposición a cefalosporinas, vancomicina y aminoglucósidos. Sin embargo, no fue posible determinar el desarrollo de resistencia a quinolonas debido al corto tiempo de seguimiento (37).

Una de las preocupaciones es el desarrollo de resistencia a quinolonas, específicamente MRSA, *C. difficile*, VRE y *E.coli*, esta última con una prevalencia menor al 15% en 1990 y que hasta el año 2009 era del 46%. Experiencias en diversos centros alrededor del mundo con diferentes antibióticos usados como profilaxis no han reportado ningún beneficio significativo en mortalidad, por lo que actualmente no se recomienda su uso de rutina (19, 35). En el caso de haber

utilizado quinolonas como profilaxis no se deberán utilizar en el esquema empírico por NF (20).

Los pacientes con LLA presentan riesgo intermedio-alto de presentar infecciones fúngicas con una tasa del 3 al 12%, con mayor riesgo en casos de neutropenia prolongada y recaída de la enfermedad. La profilaxis contra infecciones por *Candida* y *Aspergillus sp* en pacientes con LLA no se recomienda de forma rutinaria debido a la interacción de los triazoles con agentes quimioterapéuticos como los alcaloides de la vinca y otros agentes alquilantes utilizados en los esquemas para LLA que conlleva un aumento en su toxicidad; en caso necesario, deberán suspenderse al inicio de la quimioterapia y reiniciados una vez que el fármaco se ha suspendido y eliminado del sistema (3); como alternativa puede considerarse el uso de equinocandinas o anfotericina liposomal en casos seleccionados (21).

El único fármaco indicado para profilaxis viral es el aciclovir en pacientes que son seropositivos para el virus del herpes simple y que se encuentran en tratamiento de inducción o reinducción a la remisión. Además, se recomienda la vacunación anual contra influenza, preferentemente mínimo siete días después de la administración de quimioterapia o dos semanas previas a su inicio (31, 35).

Otras medidas preventivas incluyen la profilaxis bucal, así como puntos de buena práctica como la higiene de manos, uso adecuado de CVC y medidas de aislamiento de barrera (12).

2.3 Cefalosporinas

Las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared bacteriana de forma similar a las penicilinas mediante la inhibición de la síntesis de peptidoglicanos. Cuentan con un sistema de clasificación aceptado por generaciones, la cual se basa en características generales de la actividad microbiana.

Las cefalosporinas de tercera generación, como la ceftazidima son menos activas contra cocos grampositivos, son mucho más activos contra *Enterobacteriaceae*,

aunque la resistencia aumenta extraordinariamente a causa de cepas productoras de beta lactamasa. Son también activas contra *P. aeruginosa*, pero menos que otros fármacos de la tercera generación contra cocos grampositivos.

El cefepime, perteneciente a la cuarta generación, muestra un espectro de actividad amplio en comparación con la tercera generación y posee mayor estabilidad ante la hidrólisis por plásmido y beta lactamasas mediadas por cromosomas.

Ninguna de las cefalosporinas tiene actividad contra *S. pneumoniae* resistente a penicilina, MRSA, *S. epidermidis* resistente a meticilina, *Enterococcus*, *C. difficile*, *L. monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Enterobacteriaceae* productoras de KPC y especies de *Acinetobacter*.

Resistencia a cefalosporinas: Puede depender de la incapacidad del antibiótico para llegar a sus sitios de acción o de alteraciones en las proteínas de unión a penicilina (PBP), que son los puntos en que actúan las cefalosporinas, de modo que los antibióticos se unen a las enzimas bacterianas (beta lactamasas) e hidrolizan el anillo lactámico B e inactivan a la cefalosporina.

2.3.1. Ceftazidima

Es administrada por inyección como sal sódica, absorbiéndose totalmente después de su administración consiguiéndose inmediatamente altas concentraciones en suero. Tiene una vida media de 1.8 horas y una baja unión a proteínas, lo cual proporciona altas y prolongadas concentraciones del antibiótico libre en suero, lo cual contribuye a su rápida distribución en el organismo.

Posee actividad contra *Pseudomonas* y otras bacterias gram negativas, siendo más activa *in vitro* que la piperacilina; es poco activa contra *B. fragilis*.

2.3.2. Cefepime

Administrada vía intravenosa o intramuscular logra concentraciones séricas máximas que van de 126 a 193ug/mL, tiene una semivida sérica de 2 horas. Es

estable contra la hidrólisis por parte de muchas de las beta-lactamasas. Es un inductor débil de las beta-lactamasas tipo I codificadas cromosómicamente y de algunas beta-lactamasas beta de espectro extendido; por lo que es activa contra muchas *Enterobacteriaceae* resistentes a otras cefalosporinas. Tiene actividad mayor que la ceftazidima contra estreptococos y *S. aureus* sensible a meticilina; y similar a la ceftazidima contra *P. aeruginosa*.

Los agentes de cuarta generación como el cefepime están indicados para el tratamiento empírico de infecciones intrahospitalarias en que se prevé resistencia a antibióticos a causa de las beta-lactamasas de espectro extendido o beta lactamasas inducidas cromosómicamente (6).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

3. Planteamiento del problema

La sepsis afecta 1.7 millones de adultos en Estados Unidos anualmente, con cerca de 270,000 muertes a nivel nacional y 3.5 millones a nivel mundial; un porcentaje de estas tienen origen precisamente en el medio intrahospitalario secundario al uso de dispositivos, de las IAAS, la que más destaca es la bacteriemia asociada a catéter, es por esto que desde hace varios años se han desarrollado iniciativas y proyectos de prevención, incluyendo el establecido por la OMS mediante la Alianza por la seguridad del paciente en 2004 mediante la estrategia de la higiene de manos como medida de prevención de IAAS (25).

En México, según estadísticas del INEGI del 2017 (18), el cáncer de órganos hematopoyéticos ocupó el 4to lugar de morbilidad en población mayor de 20 años, con mayor incidencia en hombres con el 19%; siendo la leucemia aguda la primera causa de muerte en los jóvenes de 15 a 29 años (33% en hombres y 32% en mujeres). Aunque no se especifica la causa de la muerte en estos pacientes, la sepsis es indudablemente uno de los factores que aumentan su morbimortalidad (32).

De acuerdo con el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes del 2019, Tabasco ocupa los últimos lugares en cuanto distribución porcentual con un 23%, en adolescentes de 15 a 19 años, con un 84% del tipo leucemia linfoide aguda (9).

En este hospital se atienden anualmente en hospitalización un promedio de 124 pacientes adolescentes y adultos con leucemia linfoblástica aguda, los cuales ingresan mensualmente al área de hematología para recibir quimioterapia intravenosa y, dados los diferentes factores de riesgo para desarrollar neutropenia febril y por consiguiente sepsis, surge la necesidad de evaluar el plan de manejo que se utiliza actualmente y determinar si realmente es el más adecuado.

Durante el año 2019 se realizó en esta institución un estudio descriptivo donde se encontró 60% de bacteriemia por cocos Gram positivos, siendo el factor principal el manejo inadecuado de catéter venoso central, por lo que se realizó la implementación de paquetes de prevención para el manejo de estos dispositivos, con lo cual actualmente se obtuvo una reducción de la tasa mensual de infección asociada a catéter en promedio de 3.18%

Para continuar con dicha estrategia se buscan intervenciones que limiten en lo posible la manipulación de dichos catéteres, una de ellas contempla el cambio del esquema antibiótico anticipado con cefepime, con lo cual, además de obtener los beneficios que ofrece esta cefalosporina de cuarta generación en cuanto a su efecto farmacológico, también se obtiene el beneficio del uso de una dosis menor de medicamento, y apego a las guías de la IDSA, lo que conlleva a menor manipulación de los dispositivos y con ello menor riesgo de infección.

Con lo anterior expuesto, planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema ceftazidima versus cefepime en dosis estándar en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”?

4. Justificación

En un análisis realizado por los Colaboradores de Resistencia Antimicrobiana (4) en 2019, se determinó que tan solo en ese año hubo un estimado de 4.95 millones de muertes asociadas a resistencia antimicrobiana, de las cuales un 78.8% se atribuyeron a infecciones del tracto respiratorio bajo, bacteriemias e infecciones intraabdominales; además de representar un aumento en los días de estancia intrahospitalaria y con ello cargos monetarios adicionales.

Se ha demostrado en estudios internacionales que, a través de la optimización y programas de administración de antibióticos han mejorado los resultados de los

pacientes, disminuido las tasas de resistencia, así como los costos asociados en los sistemas de salud (28). Por lo tanto, es importante que el equipo de atención, tenga conocimiento y haga uso de los protocolos de prevención y atención ya establecidos y aprobados mundialmente.

El servicio de hematología cuenta con un protocolo adecuado en el manejo de la neutropenia febril, sin embargo, debido a los esquemas de quimioterapia administrados y la evolución en la resistencia antimicrobiana en el hospital, esta investigación trata de investigar si existen ventajas en el manejo de la neutropenia febril con dos fármacos; nuestro hospital fue reconvertido para la atención COVID-19 en un 95% y por ello no fue posible realizar la aleatorización en el estudio. El primer año fue un esquema y durante el segundo año de investigación, el manejo con cefepime según las recomendaciones de la IDSA. Esto nos permitirá tener un mejor control sobre las infecciones asociadas a la atención de la salud en estos pacientes, reafirmar los conocimientos del equipo de salud acerca del manejo de los episodios de neutropenia febril, y de manera indirecta, optimizar los costos hospitalarios destinados al tratamiento de complicaciones de la sepsis, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes hematooncológicos. Aunque no es la finalidad directa del estudio.

5. Hipótesis

- Cefepime en dosis estándar modifica favorablemente la evolución de la neutropenia febril en los pacientes posterior a quimioterapia por leucemia linfoblástica aguda en comparación con ceftazidima.
- H0: Cefepime en dosis estándar no modifica favorablemente la evolución de la neutropenia febril en los pacientes posterior a quimioterapia por leucemia linfoblástica aguda en comparación con ceftazidima.

6. Objetivos

Objetivo general

Comparar la evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema ceftazidima versus cefepime en dosis estándar en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

Objetivos específicos

- Identificar los patógenos aislados por hemocultivo en el episodio de neutropenia febril de los pacientes con neutropenia febril y leucemia linfoblástica aguda.
- Determinar el tiempo de resolución de la neutropenia y el desenlace de los pacientes que recibieron ceftazidima versus cefepime.

7. Material y métodos

Tipo de investigación

Se trata de un estudio de tipo ensayo clínico simple abierto.

Población de estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda ingresados a partir del 01 de enero de 2021 hasta el 31 de mayo de 2022 que recibieron quimioterapia y desarrollaron neutropenia febril durante su internamiento en el servicio de hematología del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

Muestra

Se consideró el tamaño de muestra como el número de pacientes que se ingresaron de manera no probabilística.

Tiempo de ejecución

Del 01 de enero de 2021 hasta el 31 de mayo de 2022 en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús” SSA en la ciudad de Villahermosa, Tabasco.

Criterios de inclusión

- Edad mayor a 15 años.
- Tener diagnóstico de leucemia linfocítica aguda por hematólogo y/o reporte de médula ósea.
- Haber recibido quimioterapia de inducción o consolidación.
- Cursar con neutropenia según la definición de la OMS.
- Tener toma de muestra para hemocultivos durante el episodio febril.
- Tener un seguimiento a los 30 días desde el inicio de la neutropenia.

Criterios de exclusión

- Pacientes que previo a su ingreso ya presentaran fiebre.
- Pacientes que no presentaron fiebre durante su hospitalización.

Criterios de eliminación

- Pacientes a los que no fue posible dar seguimiento.
- No se contó con expediente clínico completo.
- No tenían hemocultivos solicitados.

Método

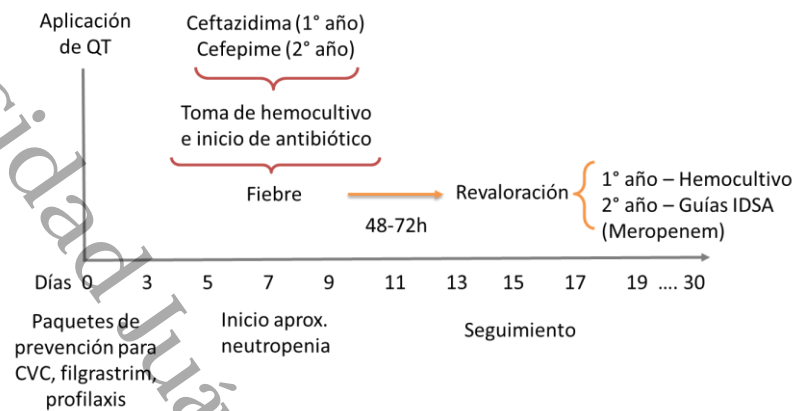
Se compararon dos periodos: pre-intervención que corresponde al 1° año (01 enero 2021 - 31 octubre 2021) durante el cual se utilizó el tratamiento antibiótico empírico estándar establecido por el servicio de hematología, que consiste en la administración de ceftazidima a dosis de 1g vía intravenosa cada 8 horas en combinación con amikacina 500mg vía intravenosa cada 12hr; y el periodo post-intervención correspondiente al 2° año (01 noviembre 2021 – 31 mayo 2022), en el que recibieron cefepime a dosis de 1g vía intravenosa cada 12 horas al momento de la presentación de la fiebre en combinación con amikacina 500mg vía intravenosa cada 12 horas. Continuando el seguimiento durante los 30 días posteriores al inicio de la neutropenia.

Dependiendo de la evolución del paciente, a criterio del clínico, en caso de persistencia de la fiebre a los 3 días, se realizó escalamiento del antibiótico a meropenem 1g vía intravenosa cada 8hrs (dosis ajustada a función renal en caso necesario); lo anterior con base en lo establecido en las guías de práctica clínica de la IDSA y ASCO.

Todos los pacientes recibieron filgrastrim (Factor estimulante de la formación de colonias granulocíticas) a dosis de 500mg vía subcutánea cada 8hrs y fueron manejados mediante las medidas estandarizadas de aislamiento protector por inmunocompromiso, uso de paquete de prevención de infecciones del torrente

sanguíneo asociadas al catéter venoso central, así como vigilancia y tratamiento de mucositis.

Diagrama de trabajo



Técnicas y procedimientos a emplear

La captura y análisis de datos se realizó en una base de datos del programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v. 25, a través de un instrumento de tipo cuestionario obteniendo los datos de los expedientes clínicos de los pacientes durante el periodo de tiempo establecido.

Procesamiento y análisis estadístico:

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo (medidas de tendencia central y dispersión); se realizaron pruebas de normalidad mediante Kolmogorov-Smirnov resultando no paramétricas. Para la comparación de grupos se realizó la prueba Chi cuadrada; se usaron curvas de Kaplan Meier para supervivencia.

Aspectos éticos

Durante el desarrollo de esta investigación se tomaron en consideración los aspectos éticos que garantizaron la integridad y confidencialidad de los datos ofrecidos por los participantes, a través de las disposiciones establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 13, Artículo 14 Fracción I, III, V, VII y VIII, Artículo 16, Artículo 17

Fracción I, Artículo 18, Artículo 20 y Artículo 21 Fracción I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX; del Capítulo II, Artículo 29 y Artículo 30. En el Título Sexto De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de Atención a la Salud, Capítulo Único, Artículo 113, Artículo 115, Artículo 116 y Artículo 119.

Materiales

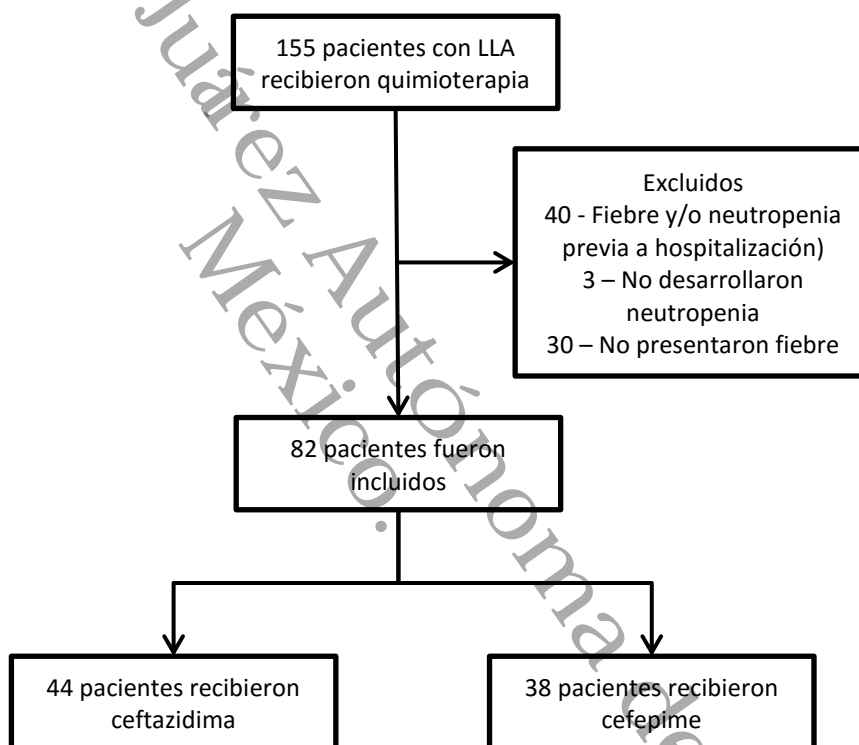
Reportes de resultados de cultivos del servicio de laboratorio clínico del hospital, expedientes clínicos del hospital, computadora portátil.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

8. Resultados

Se obtuvo una muestra total de 155 eventos donde los pacientes recibieron quimioterapia, de los cuales se excluyeron 40 (26%) por presentar fiebre y/o neutropenia previa a su hospitalización, 3 por no desarrollar neutropenia y 30 por no presentar fiebre. La población correspondiente al periodo pre intervención (ceftazidima) incluyó 44 eventos de neutropenia febril, en el periodo post intervención (cefepime) se incluyeron 38 eventos de neutropenia febril.

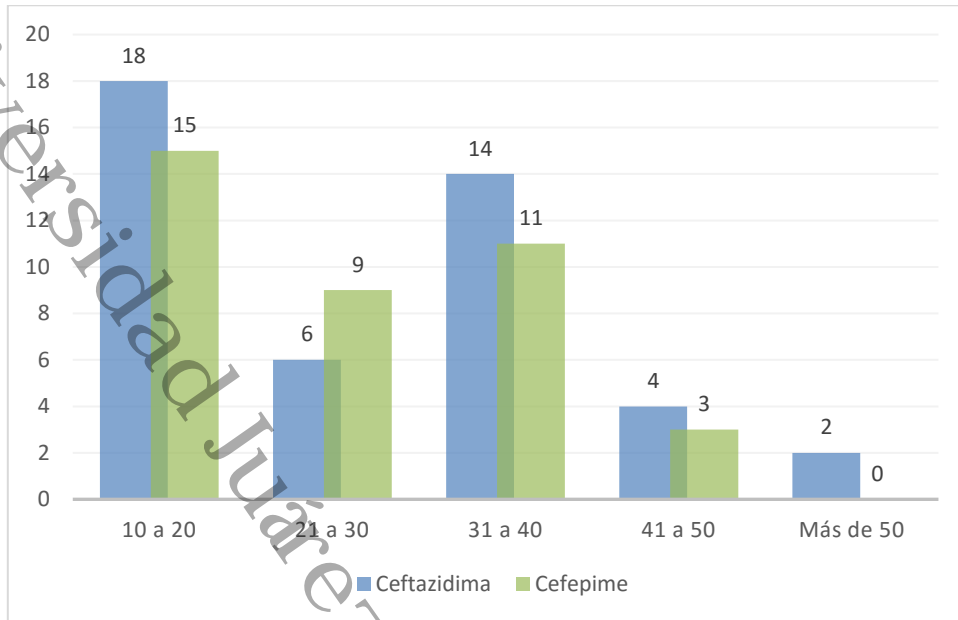
Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra y criterios de exclusión



8.1 Características sociodemográficas:

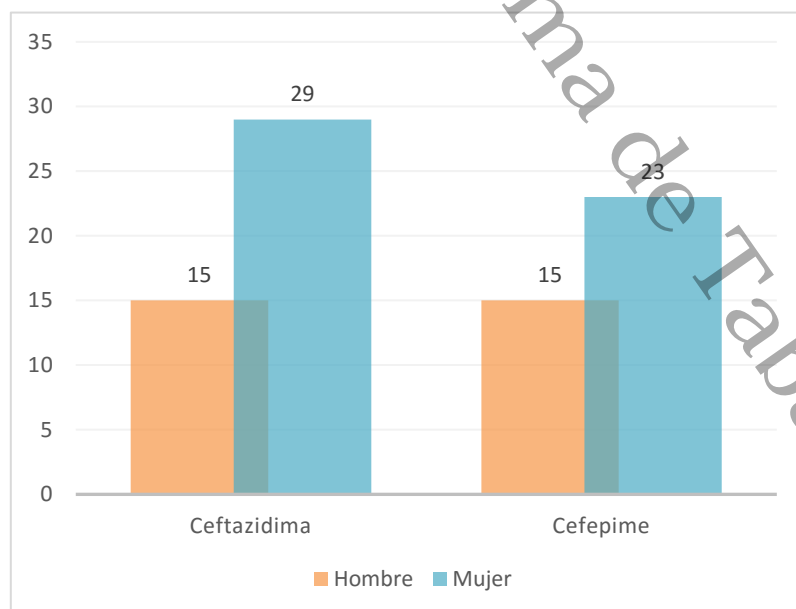
En ambos grupos, ceftazidima (Caz) y cefepime (Cpe), la media de edad fue de 29 (15-65) y 26 (15-47) años respectivamente, con mayor afectación en los grupos etarios que comprenden de 15 a 20 y 31 a 40 años como se muestra en la **Gráfica 1**.

Gráfica 1. Distribución por grupo etario.



Igualmente se puede observar en la Gráfica 2 una mayor proporción de pacientes mujeres en ambos grupos (29 vs 23), aunque sin diferencias significativas en cuanto a género ($p=0.50$).

Gráfica 2. Distribución por género



Dentro de la evaluación del estado nutricional y comorbilidades, encontramos que, en el grupo de Caz, la mayor parte de la población se encontraba dentro de las categorías de peso normal (43%) y sobrepeso (41%), a diferencia del grupo de cefepime, donde predomina población con peso normal (58%). Únicamente hubo diferencia significativa con sobrepeso ($p=0.016$), sin embargo, clínicamente no se considera factor de riesgo, como sí lo sería el bajo peso.

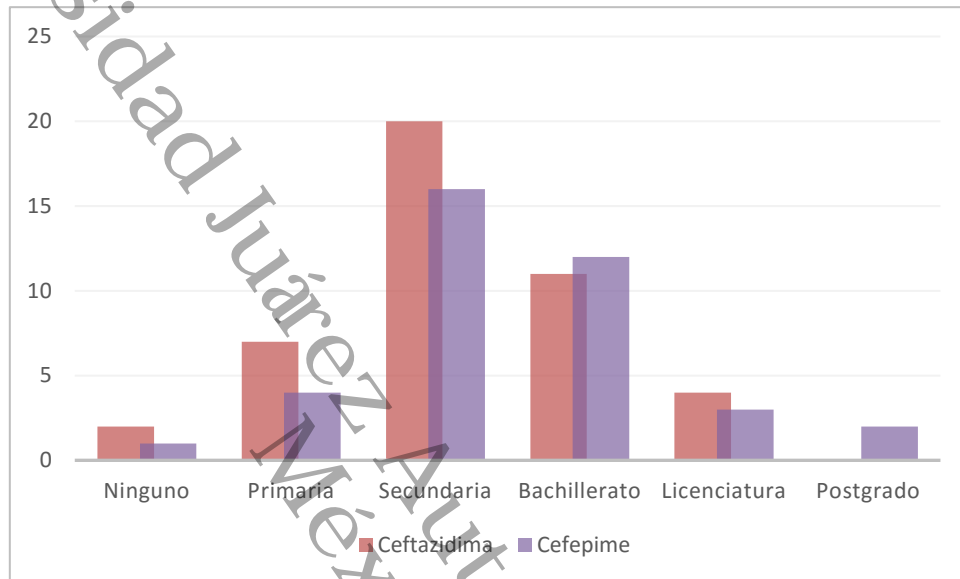
En ambos grupos un promedio del 80% de la población se consideraba sana previo al diagnóstico de leucemia aguda, el resto de la población (20%) presentaba comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 y/o hipertensión arterial sistémica (**Tabla 6**).

Tabla 6. Distribución por estado nutricional y comorbilidades

	Ceftazidima (n=44)	Cefepime (n=38)	P
Estado nutricional			
Bajo peso	0	1 (3)	0.267
Normal	19 (43)	22 (58)	0.506
Sobrepeso	18 (41)	1 (3)	0.016
Obesidad grado 1	4 (9)	10 (26)	0.114
Obesidad grado 2	3 (7)	4 (10)	0.900
Comorbilidades			
Ninguna	36 (82)	30 (79)	0.319
Hipertensión arterial sistémica	3 (7)	4 (10)	0.490
Diabetes mellitus tipo 2	4 (9)	3 (8)	0.841
Otras	1 (2)	1 (3)	0.888

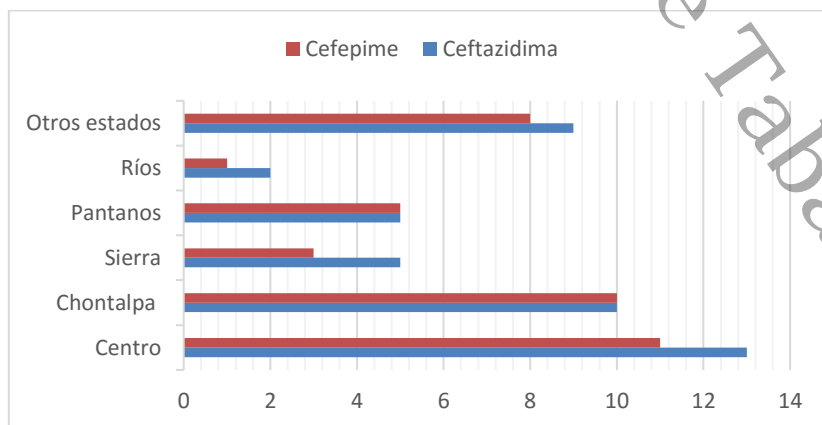
En cuanto al nivel de estudios, se puede apreciar en la Gráfica 3 que el grupo en el que se administró cefepime cuenta con un mejor grado académico que el grupo de Caz, ya que el primero cuenta con mayor proporción de población con estudios de bachillerato, licenciatura y postgrado.

Gráfica 3. Distribución por escolaridad



Se atendieron con distribución similar pacientes provenientes de las 5 regiones de Tabasco, principalmente del Centro y Chontalpa que corresponden al 53% de los pacientes del grupo de Caz y al 55% de los pacientes del grupo de Cpe, además de estados aledaños como Chiapas y Veracruz con un 21% de la población en ambos grupos (**Gráfica 4**).

Gráfica 4. Distribución por lugar de origen.



8.2 Características de la enfermedad

El subtipo de leucemia predominante en ambos grupos fue el tipo L2 según la FAB (89 y 95%), tanto en el grupo de Caz como el de Cpe contaban con el 41 y 45% de la población con persistencia de la enfermedad, seguida de remisión (27 y 32%) y en menor porcentaje (23 y 18%) con el reciente diagnóstico de la enfermedad, <5% de la población en ambos grupos presentaba recaída al momento de presentar neutropenia febril. A pesar de que en ambos grupos el esquema quimioterapéutico más utilizado fue HCVAD-B, fue más prevalente en el grupo de Cpe con un 63% de los eventos. En ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

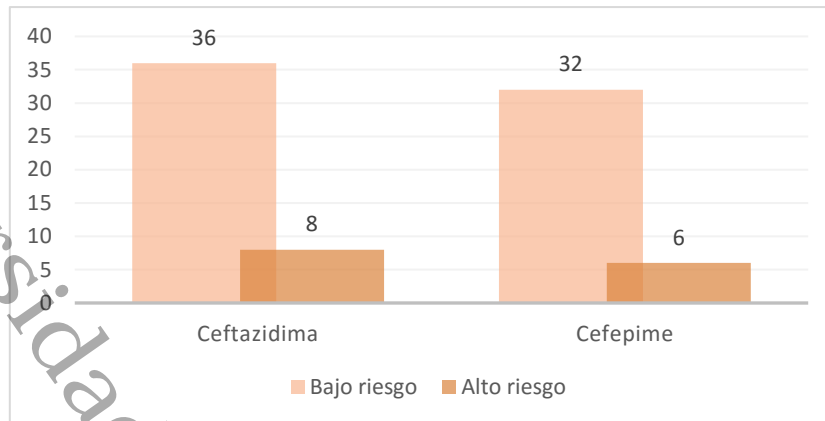
Tabla 7. Distribución según características de la enfermedad

	Ceftazidima (n=44)	Cefepime (n=38)	<i>P</i>
Subtipo de LLA (FAB)			
L1	3 (7)	2 (5)	0.812
L2	39 (89)	36 (95)	0.358
L3	2 (4)	0	0.194
Estado de la enfermedad			
Reciente diagnóstico	10 (23)	7 (18)	0.360
Remisión	12 (27)	12 (32)	0.407
Persistencia	18 (41)	17 (45)	0.735
Recaída	1 (2)	2 (5)	0.407
Esquema de quimioterapia recibido			
HCVAD-A	15 (34)	9 (24)	0.934
HCVAD-B	20 (45)	24 (63)	0.704
HI-ARAC	9 (21)	5 (13)	0.687

8.3 Características de los episodios de neutropenia

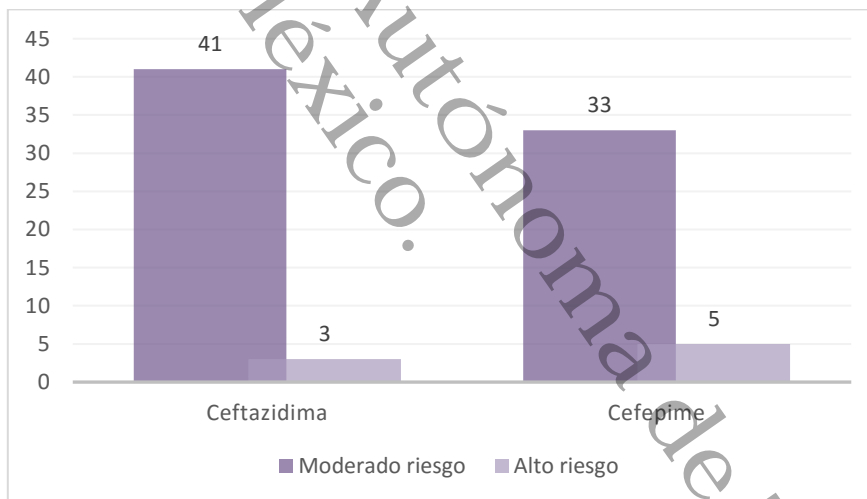
En ambos grupos se clasificaron los pacientes según el score MASCC como de bajo riesgo con 82 y 84% para Caz y Cpe respectivamente, sin obtener diferencia estadísticamente significativa ($p=0.894$).

Gráfica 5. Distribución según score MASCC



En ambos grupos fueron clasificados mediante la escala CISNE como alto riesgo un 93% y 87% de los pacientes para Caz y Cpe respectivamente ($p=0.504$), el resto como moderado riesgo, no hubo pacientes clasificados como de bajo riesgo (Gráfica 6).

Gráfica 6. Distribución según score CISNE



En la tabla 8 se puede observar que la severidad de la neutropenia calificada como severa fue más prevalente en ambos grupos, aunque con mayor proporción en el grupo de Cpe (79%) que Caz (61%).

Se observan diferencias en cuanto a la duración de la neutropenia, en el grupo de Caz fue más frecuente (55%) que durara más de 15 días en comparación con Cpe

donde lo más frecuente fue una duración de entre 6 a 10 días (42%) seguida de más de 15 días, aunque ambos grupos con un promedio de 13-15 días.

En promedio, la fiebre se presentó al quinto día de inicio de la neutropenia. El grupo que más recibió profilaxis antimicrobiana (previo a la presentación de la fiebre) fue el grupo de Caz en 5 eventos (11%) (Tabla 9).

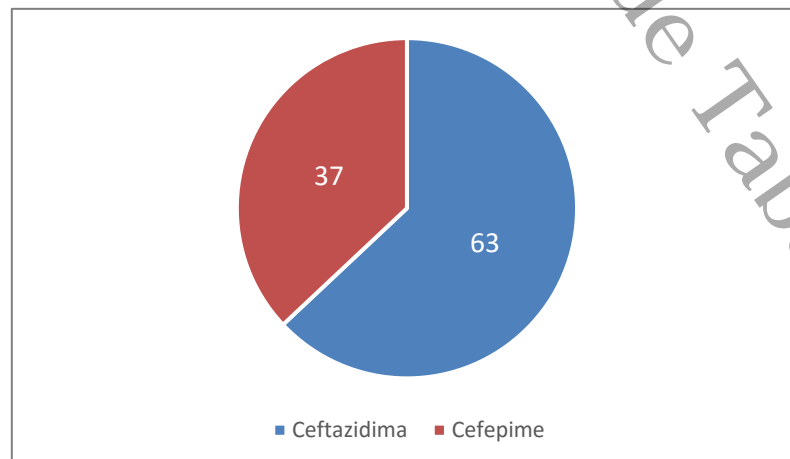
Tabla 8. Distribución según las características de los eventos de neutropenia febril.

	Ceftazidima (n=44)	Cefepime (n=38)	<i>P</i>
Severidad de la neutropenia			
Leve	2 (5)	0	0.194
Moderada	4 (9)	3 (8)	0.900
Severa	11 (25)	5 (13)	0.495
Profunda	27 (61)	30 (79)	0.547
Duración de la neutropenia x (mín-max)			
0 a 5 días	1 (2)	1 (3)	0.888
6 a 10 días	12 (27)	16 (42)	0.268
11 a 14 días	7 (16)	9 (24)	0.662
Más de 15 días	24 (55)	12 (32)	0.147
Profilaxis antimicrobiana (Ciprofloxacino)	5 (11)	2 (5)	0.504

8.4 Características de la bacteriemia

La **Gráfica 6** muestra que, de los 82 eventos de neutropenia febril, únicamente se confirmó por hemocultivo la presencia de bacteriemia en 30 casos, 19 hemocultivos positivos (63%) en el grupo que recibió Caz y 11 (37%) en el que recibió Cpe.

Gráfica 7. Porcentaje de hemocultivos positivos



Las enterobacterias conforman el grupo de microorganismos mayormente aislados en ambos grupos, con mayor frecuencia *Escherichia coli*, sobre todo en el primer grupo con 47% de los casos, *Klebsiella pneumoniae* estuvo más presente en el grupo de Caz (21%), a diferencia del grupo que recibió Cpe, donde tanto *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* fueron los segundos más frecuentes con el 18% de los casos cada uno. Se aisló un caso de *S. maltophilia* en cada grupo.

Tabla 9. Microorganismos identificados por hemocultivo

	Ceftazidima (n=19)	Cefepime (n=11)	<i>P</i>
Microorganismo aislado			
<i>Escherichia coli</i>	9 (47)	3 (27)	0.374
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (11)	2 (18)	0.841
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (21)	1 (10)	0.244
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (5)	1 (9)	0.888
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (11)	2 (18)	0.841
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1 (5)	2 (18)	0.445

En el grupo que recibió Caz se aislaron 9 cepas de *E. coli*, de las cuales 8 (89%) presentaban beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), a diferencia del segundo grupo en el que solo se reportaron en uno de los 3 casos, sin embargo, fue en el grupo de Caz donde se presentó un caso de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y un caso de resistencia a vancomicina. Ambas cepas de *S. maltophilia* resultaron sensibles a trimetoprim.

Tabla 10. Perfil de resistencia

	Ceftazidima (n=19)	Cefepime (n=11)	<i>P</i>
Gram negativos	n=16	n=7	
Betalactámicos	8 (50)	1 (14)	0.451
Carbapenémicos	0	1 (14)	0.267
Gram positivos	n= 3	n= 4	
Vancomicina	0	1 (25)	0.267

8.5 Evolución y seguimiento

En el transcurso de la investigación ocurrieron 9 defunciones en total (Tabla 11); 6 de ellas en el grupo Caz y 3 en el de Cpe; el 67% de las muertes ocurridas en el grupo de Caz se atribuyeron a choque séptico, el restante a actividad de la enfermedad; las 3 muertes que se presentaron en el grupo Cpe fueron por actividad de la enfermedad.

Tabla 11. Distribución de fallecidos

	Ceftazidima (n=44)	Cefepime (n=38)	P
Vivo	38 (86)	35 (92)	0.965
Defunción	6 (14)	3 (8)	
Choque séptico	4 (67)	0	0.063
Actividad de la enfermedad	2 (33)	3 (100)	0.106

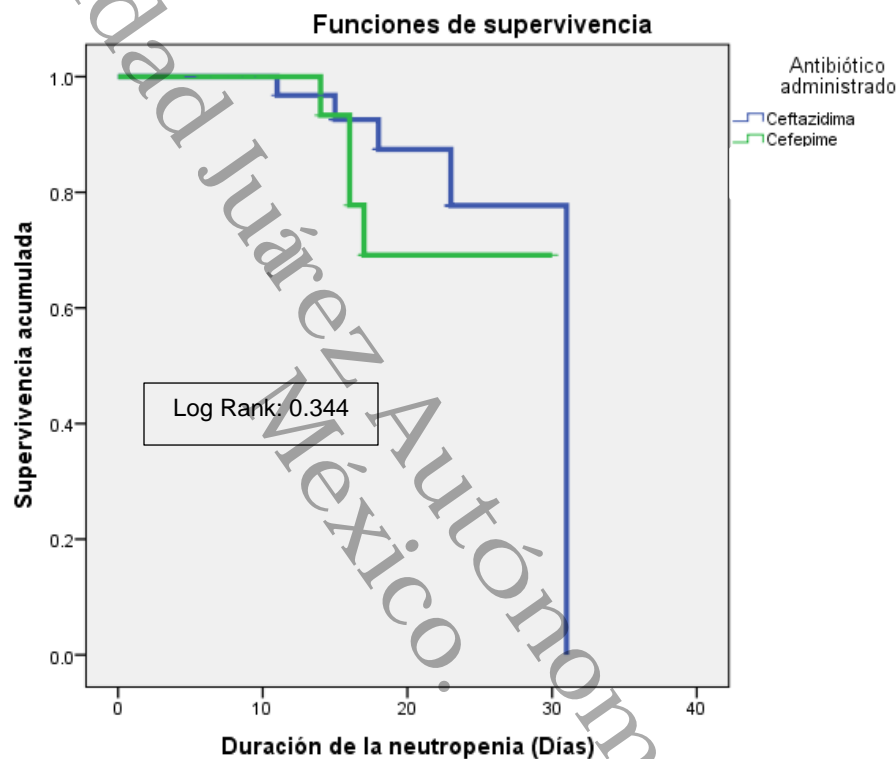
Durante el seguimiento hubo necesidad de realizar escalamiento de antibiótico a meropenem en 24 pacientes debido a persistencia de la fiebre durante más de 48 horas o inestabilidad hemodinámica; en 5 de ellos se realizó el ajuste basado en el reporte de hemocultivo por presencia de *E. coli* o *Klebsiella sp* BLEE positivos.

En las cuatro defunciones atribuidas a choque séptico se aisló microorganismo por hemocultivo identificando *K. pneumoniae* una cepa sensible y otra BLEE positiva, *S. haemolyticus* sensible y *E. coli* BLEE positiva; en los dos casos de resistencia a beta-lactamasas se realizó el respectivo cambio a carbapenémicos. De los pacientes fallecidos la mayoría (75%) se encontraba con persistencia de la enfermedad y neutropenia profunda, dos de ellos habiendo sido clasificados como alto riesgo de complicaciones según MASCC, ninguno tenía comorbilidades asociadas.

El paciente en el que se aisló *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos fue egresado por mejoría, con recuperación de la neutropenia, sin embargo, falleció dentro de los 28 días de seguimiento posteriores al egreso, a la causa se le atribuyó actividad de la enfermedad.

Se realizó análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier y Log Rank para duración de neutropenia, los cuales se muestran en la Gráfica 8, en la que el promedio del tiempo de sobrevida en los grupos de ceftazidima fue de 28 días (IC 95% 25-31) y de cefepime fueron 25 días (IC 95% 22-29), lo cual no tuvo diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.344$).

Gráfica 8. Curva Kaplan-Meier para supervivencia por grupos.



No se presentaron efectos adversos a los medicamentos utilizados en esta investigación.

9. Discusión

En este estudio se documentaron 82 episodios de neutropenia febril posterior a quimioterapia por leucemia linfoblástica aguda, en los que se obtuvieron hemocultivos positivos únicamente en el 36.5% de los eventos, lo cual se encuentra dentro de los rangos descritos por la IDSA (30-40%), aunque menor en comparación a lo reportado en 2011 (13) por el Centro Médico Nacional La Raza que fue del 50%, y menor a lo reportado en el anterior estudio realizado en esta misma institución en 2019 (42%); por lo que es necesario que en nuestra institución se realicen más tomas de hemocultivos y/o que se lleven a cabo pruebas específicas para la identificación de microorganismos.

En comparación con el estudio realizado en 2019, ha cambiado la distribución de los pacientes en cuanto al grupo etario, ya que se reportaba mayor afectación en el grupo entre 20 y 29 años (40%), presentaban más comorbilidades y según la escala MASCC, había mayor cantidad de pacientes con alto riesgo (47%); lo mismo sucede con lo reportado en Centro Médico Nacional La Raza, donde predominaba la población masculina (70%), siendo la totalidad de la población mayor de 31 años (13). La heterogeneidad en los diagnósticos pudiera explicar estas diferencias, ya que en dichas investigaciones se incluyeron pacientes con otros diagnósticos hematológicos además de leucemia linfoblástica aguda, como linfomas, leucemia mieloide aguda, entre otros.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características de los pacientes, aunque sí de forma clínica, ya que los pacientes del grupo de ceftazidima presentaron neutropenia por más tiempo en comparación con el grupo contrario, así como un mayor porcentaje de pacientes con neutropenia profunda (61 vs 79%), por lo que dichos pacientes podrían considerarse con más probabilidades de presentar complicaciones que el grupo de cefepime.

Es importante identificar a los pacientes que se encuentran en bajo y alto riesgo de complicaciones. La escala MASCC posee alta sensibilidad pero baja especificidad para identificar pacientes de bajo riesgo; por el contrario, CISNE tiene baja sensibilidad y alta especificidad; esta escala fue desarrollada en neoplasias sólidas, sin embargo se han realizado investigaciones (1, 24) donde se han comparado estas escalas incluyendo pacientes con neoplasias hematológicas con los mismos resultados, por lo que se consideró aplicable la escala CISNE en esta investigación; sin embargo, se obtuvieron resultados contradictorios, ya que MASCC clasificó la mayoría de pacientes como de bajo riesgo, contrario a CISNE que los clasificó como de alto riesgo; sin embargo, durante el seguimiento de los pacientes, la evolución no fue tan desfavorable, no se reportaron complicaciones graves y la mayoría obtuvo el egreso por mejoría, por lo que podríamos considerar que la escala MASCC permitió clasificar de forma adecuada a los pacientes.

Los microorganismos que con mayor frecuencia se identificaron fueron bacterias Gram negativas, principalmente *E. coli* en 40% de los cultivos, seguida de cocos Gram positivos en un 23%; lo cual difiere con los dos estudios ya citados.

Contrario a lo que se describe en la literatura acerca de un aumento en la frecuencia de infecciones por bacterias Gram positivas debido al uso de catéteres, en esta institución se logró disminuir esta cifra posterior a la implementación de paquetes de prevención en donde se obtuvo una disminución importante en la tasa de bacteriemia por infección asociada a catéter venoso central a <1%, cifras similares a lo obtenido en la estrategia "*Bacteriemia zero*" dirigida por Peter Pronovost (28) en Michigan, quien demostró que el uso de cinco estrategias multifactoriales, formativas y de aplicación de guías de prevención son eficaces en la reducción de las tasas de bacteriemias asociadas a CVC a cero.

Dicha implementación de paquetes de prevención se dio posterior a la evaluación de los resultados de la investigación realizada en 2019 en la institución,

mensualmente se calcula la tasa de bacteriemia, la cual ha sido del 0%, a excepción de 2 meses en los que se tuvo reporte del 3 y 5% respectivamente.

El manejo óptimo del catéter venoso central y el consecuente control de las infecciones por Gram positivos ha dado lugar a que los microorganismos Gram negativos sean la principal etiología de la bacteriemia, como se mencionó ya, la mucositis representa la principal causa relacionada, por lo que debe prestarse atención a los pacientes con mayor riesgo de presentarla para poder brindar un manejo oportuno de esta y prevenir procesos infecciosos asociados.

Por otro lado, de las 9 defunciones ocurridas, 4 fueron asociadas a choque séptico en el grupo de ceftazidima, ninguna en el de cefepime, como sucedió en el estudio realizado por Mendoza (23) en el Instituto Oncológico Nacional de Ecuador 2011 sobre la efectividad de cefepime en pacientes con neutropenia febril, en el que, del total de pacientes, el 16% falleció por actividad neoplásica mas no por proceso infeccioso.

Mediante el análisis estadístico realizado no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, sí existe una significancia clínica, ya que no se presentó ninguna defunción asociada a proceso infeccioso en el grupo que recibió cefepime además de haber presentado un tiempo menor de recuperación de la neutropenia en este grupo.

Lo anterior nos permite continuar con la recomendación en el servicio de hematología del uso de cefepime como parte del tratamiento antibiótico inicial en el manejo de la neutropenia febril.

10. Conclusiones

- El uso de cefepime no modifica la evolución de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron esquema ceftazidima versus cefepime en dosis estándar ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa.
- Los patógenos identificados con mayor frecuencia fueron Gram negativos, incluyendo *Escherichia coli* (más frecuente en ambos grupos), *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. De estos, se encontró resistencia a betalactámicos, carbapenémicos y a vancomicina.
- El promedio de duración de la neutropenia fue de 15 días para ceftazidima y 13 días para cefepime.
- A pesar de presentar menos fallecimientos por proceso infeccioso, el uso de cefepime no resultó superior a ceftazidima.

11. Perspectivas

Se han realizado en esta institución diversos estudios sobre las características microbiológicas de los patógenos aislados en pacientes hematooncológicos, sin embargo, no se había realizado una investigación que evaluara la evolución clínica de estos pacientes comparando el uso diferentes terapias antibióticas, ya que el cefepime es el tratamiento de elección según los expertos, por lo que debería considerarse el cambio a este fármaco, además que reduciría costos ya que se necesita de una dosis menor, y por tanto, menores insumos para su aplicación.

Actualmente se cuenta con nuevas herramientas que permiten identificar de forma más rápida y eficiente los microorganismos, como es el caso de la PCR múltiple (*Film Array Blood Culture Identification*) que permite identificar hasta 27 microorganismos en sangre incluyendo bacterias y levaduras en mucho menor tiempo que los cultivos tradicionales; por lo que la aplicación de este tipo de tecnologías puede generar un impacto positivo en la morbimortalidad de los pacientes, así como en estancia hospitalaria y costos al sistema de salud.

Este diseño se puede extender al resto de la población de hematología, incluyendo pacientes con leucemia mieloide aguda y linfoma, quienes también son atendidos en este nosocomio. Además, se requieren estudios longitudinales y periódicos para confirmar los datos que se han encontrado, lo que ofrecería una mejor información acerca de los factores que pueden cambiar los datos epidemiológicos en relación con las infecciones asociadas a neutropenia en esta institución.

12. Referencias

1. Ahn S, Rice TW, Yeung S-CJ, Cooksley T. Comparison of the MASCC and CISNE scores for identifying low-risk neutropenic fever patients: analysis of data from three emergency departments of cancer centers in three continents. *Support Care Cancer* [Internet]. 2018;26(5):1465–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3985-0>
2. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Cefepime effectiveness in Gram-negative bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011;66(5):1156–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr061>
3. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2013;1(1):37–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2049936113475610>
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10325):629–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
5. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2014;99(2):400–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2014.103770>
6. Brunton L, Chabner BA, Knollman B. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, twelfth edition. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2010.
7. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study.

- J Clin Oncol [Internet]. 2015;33(5):465–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347>
8. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management: Risks, consequences, and new directions for its management. Cancer [Internet]. 2004;100(2):228–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11882>
 9. Dirección General de Epidemiología 2019, Registro de cáncer en niños y adolescentes, resultados. Dirección General de Epidemiología. 2019.
 10. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. J Crit Care [Internet]. 2012;27(5):428–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.11.016>
 11. Feng Q, de Smith AJ, Vergara-Lluri M, Muskens IS, McKean-Cowdin R, Kogan S, et al. Trends in acute lymphoblastic leukemia incidence in the United States by race/ethnicity from 2000 to 2016. Am J Epidemiol [Internet]. 2021;190(4):519–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwaa215>
 12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis [Internet]. 2011;52(4):e56-93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir073>
 13. Gaytán-Martínez J, Avila-Morán M, Mata-Marín JA, Mateos-García E, Fuentes-Allen JL, Vela-Ojeda J, et al. Prevalence of bacterial infections and patterns of bacterial susceptibility among patients with fever, neutropenia, and hematological neoplasias. Gac Med Mex. 2011;147(4):325–32.
 14. Guarana M, Nucci M, Nouér SA. Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2019;63(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01250-19>
 15. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. Virulence [Internet]. 2016;7(3):280–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>

16. Hansen B-A, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2020;12(1):e2020009. Available from: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2020.009>
17. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(16):1541–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1400972>
18. INEGI. Estadísticas de mortalidad. Consulta Interactiva de datos. SNIEG. 2019.
19. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(suppl 5):v111–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
20. Lee P, Knoebel RW, Pisano J, Pettit NN. Moxifloxacin versus levofloxacin for antibacterial prophylaxis in acute leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2019;25(3):758–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155217752074>
21. Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2020;2020(1):135–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2020000098>
22. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10230):1146–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1)
23. Mendoza FMC. Estudio de la efectividad de cefepime en pacientes adultos con bacteriemia en neutropenia febril. Instituto Oncológico Nacional SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo” 2010-2011. [Ecuador]: Universidad de Guayaquil Facultad de Ciencias Médicas; 2012.
24. Mohindra R, Mathew R, Yadav S, Aggarwal P. CISNE versus MASCC: Identifying low risk febrile neutropenic patients. *Am J Emerg Med* [Internet].

- 2020;38(11):2259–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2019.09.016>
25. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2021;25(1):307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03736-w>
26. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2009;23(4):655–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>
27. Pillinger KE, Bouchard J, Withers ST, Mediwala K, McGee EU, Gibson GM, et al. Inpatient antibiotic stewardship interventions in the adult oncology and hematopoietic stem cell transplant population: A review of the literature. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2020;54(6):594–610. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1060028019890886>
28. Pronovost P. Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. *Am J Infect Control* [Internet]. 2008;36(10):S171.e1-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2008.10.008>
29. Puentes GA, Quiroga C, Alvarez CA, Támara JR, Ruiz A. Demographics, morbidity, and mortality febrile neutropenic adult patients treated with cefepime. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2012;29(3):322–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000300012>
30. Ramón Pérez IC. Estudio de perfil de susceptibilidad de bacterias en neutropenia febril en paciente hemato-oncológico. [Tabasco, México]: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; 2019.
31. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gac mex oncol* [Internet]. 2016;15(4):212–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.005>
32. Rizo Ríos P, Isabel SCM, Gabriela VP, Marcos CG, Abelardo MG, Mohar A. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 200-2004. *Cancerología 2*. 2007;203–87.

33. Talcott JA. Risk assessment models for febrile neutropenia: The reification of clinical decision making. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2022;OP2200442. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/OP.22.00442>
34. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, Siegel RD, Loggers ET, Lu C, et al. Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011;29(30):3977–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0884>
35. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract* [Internet]. 2018;14(11):692–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.18.00366>
36. Trends in Acute Lymphoblastic Leukemia Incidence in the US from 2000-2016: an Increased Risk in Latinos Across All Age Groups.
37. Wolf J, Tang L, Flynn PM, Pui C-H, Gaur AH, Sun Y, et al. Levofloxacin prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;65(11):1790–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix644>
38. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2019;15(1):19–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.18.00269>

13. Anexos

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#:	Paciente:		
# de evento:	Fecha de ingreso:		/ /
Expediente:	Edad: años		
Género: <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Hombre	Escolaridad:		
Municipio de residencia:			
Peso: kg	Talla: m	IMC:	kg/m ²
Comorbilidades: <input type="checkbox"/> DM2 <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM2/HAS <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Otra:			
Subtipo de leucemia: <input type="checkbox"/> L1 <input type="checkbox"/> L2 <input type="checkbox"/> L3			
Esquema de quimioterapia recibido:			
<input type="checkbox"/> HiperCVAD fase A <input type="checkbox"/> HiperCVAD fase B <input type="checkbox"/> Hi Ara-C <input type="checkbox"/> Niño-adolescente de alto riesgo			
Estado de la enfermedad: <input type="checkbox"/> Remisión <input type="checkbox"/> Recaída <input type="checkbox"/> Persistencia <input type="checkbox"/> Reciente diagnóstico			
MASCC: puntos	Riesgo: <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto		
Grado de neutropenia: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa <input type="checkbox"/> Profunda			
Fecha de inicio de QT:		Fecha de inicio de neutropenia:	
Tiempo de aparición de la neutropenia desde el inicio de la QT: días		Tiempo total de duración de la neutropenia: días	
Tiempo de neutropenia al comienzo de la fiebre: días			
Profilaxis antimicrobiana: <input type="checkbox"/> Si ¿Cuál? <input type="checkbox"/> No			
Portador de catéter venoso central: <input type="checkbox"/> Si, fecha de colocación: / / <input type="checkbox"/> No			
Tiempo de permanencia del CVC: días hasta la aparición de neutropenia			
Cuidados del CVC (Uso de paquetes de prevención para CVC): <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
Toma de muestras de CVC: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
Personal que tomó la muestra:			
<input type="checkbox"/> MIP <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> Enfermería de base <input type="checkbox"/> Enfermería en formación			
Hemocultivo positivo: <input type="checkbox"/> Si, fecha de toma: / / <input type="checkbox"/> No			

Microorganismo aislado en hemocultivo:
Bacteriemia: <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria:
Infección asociada a catéter venoso central: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Tratamiento primario instaurado:
Segundo esquema antimicrobiano instaurado:
Tiempo en que se realizó el ajuste: días
Apego al esquema de profilaxis:
Motivo de egreso: <input type="checkbox"/> Mejoría <input type="checkbox"/> Alta voluntaria <input type="checkbox"/> Defunción
Tiempo al egreso por mejoría: días
Tiempo de desenlace entre la bacteriemia y la defunción: días
Desenlace a los 28 días: <input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Defunción
Motivo de la defunción:

Perfil de resistencia Gram positivos

Bacteria	Oxa	Peni	Ampi	Rif	Tmp	Cip	Clind	Van	Lin
Enterococo									
S. aureus									
S. coagulasa negativo									
E. faecalis									
E. faecium									

Perfil de resistencia Gram negativos

Bacteria	Cax	Caz	Cpe	Cip	Ert	Imi	Mer	PipTz	Tig	Ak	Tmp
E. coli											
K. pneumoniae											
P. aeruginosa											
Acinetobacter											
Stenotrophomona											