

UNIVERSIDAD JUAREZ AUTONOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Estudio de perfil de susceptibilidad de bacterias en neutropenia febril en paciente hemato-oncológico”

Tesis para obtener el diploma de la Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Isabel Cristina Ramón Pérez

Directores:

Dr. Óscar Israel Flores Barrientos

Dr. Jesús Manuel Barrueta Alegría

Villahermosa, Tabasco

Febrero 2019



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



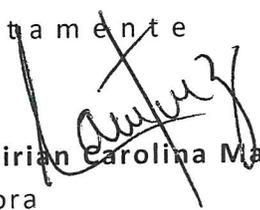
Of. No. 0073/DACS/JAEP
30 de enero de 2019

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Isabel Cristina Ramón Pérez
Especialidad en Medicina Interna
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Carlos Ramón López Brito, Dr. Wilts Damián Moscoso, Dra. Rebeca Estrella Gómez, Dr. Agustín Pérez García y el Dr. Jorge Alonso Joaquín Torres Pérez, impresión de la tesis titulada: "**Estudio de perfil de susceptibilidad de bacterias en neutropenia febril en pacientes hemato - oncológico**", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Interna, donde fungen como Directores de Tesis el Dr. Oscar Israel Flores Barrientos y el Dr. Jesús Manuel Barrueta Alegría.

Atentamente


Dra. Miriam Carolina Martínez López
Directora

UJAT

DACS
DIRECCIÓN

C.c.p.- Dr. Oscar israel Flores Barrientos.- Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Jesús Manuel Barrueta Alegría.- Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Carlos Ramón López Brito.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Wilts Damián Moscoso.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Rebeca Estrella Gómez- Sinodal
C.c.p.- Dr. Agustín Pérez García.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Jorge alonso Joaquín Torres Pérez.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MO'MACA/lkrd*





ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 09:00 horas del día 24 del mes de enero de 2019 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:

"Estudio de Perfil de susceptibilidad de bacterias en neutropenia febril en paciente hemato - oncológico"

Presentada por el alumno (a):

Ramón Pérez Isabel Cristina
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5 | 1 | E | 5 | 6 | 0 | 0 | 1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

Aspirante al Diploma de:

Especialidad 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. Oscar Israel Flores Barrientos
Dr. Jesús Manuel Barrueta Alegria
Directores de Tesis

Dr. Carlos Ramon Lopez Brito

Dr. Wilts Damián Moscoso

Dra. Rebeca Estrella Gómez

Dr. Agustín Pérez García

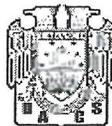
Dr. Jorge Alonso J. Torres Pérez

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MO'MACA/lkrd*



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 24 del mes de enero del año 2019, el que suscribe, Isabel Cristina Ramón Pérez, alumno del programa de la Especialidad en Medicina Interna, con número de matrícula 151E56001 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Estudio de perfil de susceptibilidad de bacterias en neutropenia febril en paciente hemato-oncológico”**, bajo la Dirección del Dr. Óscar Israel Flores Barrientos y el Dr. Jesús Manuel Barrueta Alegría, 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: isabel.cristinarp90@gmail.com, Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Isabel Cristina Ramón Pérez

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello

1.INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha incrementado el diagnóstico de las patologías oncológicas, siendo hoy en día la segunda causa de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares en la población adulta a nivel mundial.

La incidencia de la leucemia linfoblástica aguda se ha incrementado a 30.9% en un lapso de 40 años. En México, el Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas informa por cada 100 000 habitantes de la población general una incidencia anual de leucemias agudas de 2; de leucemia linfoblástica de 1.3 y de leucemia mieloide aguda de 0.7; para la población de 18 a 29 años, el cáncer de órganos hematopoyéticos es el que causó mayor porcentaje de muertes por tumores malignos en el período de 2011-2016 con un rango de 27.1% a 30.9%.

Los avances en la detección y el tratamiento del cáncer han logrado que la expectativa de supervivencia en estos pacientes sea mayor, así como su calidad de vida, alcanzando tasas elevadas de curación debido a la tendencia actual de esquemas de tratamiento más agresivos. Sin embargo, ello trae consigo complicaciones graves como la neutropenia febril, la cual se presentará en el 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas y de éstos, el 30-60% se asocia a proceso infeccioso subyacente.

Las complicaciones infecciosas constituyen la primera causa de mortalidad en los pacientes oncológicos.

Por todo ello es importante conocer el perfil de susceptibilidad de los microorganismos más frecuentes en este tipo de pacientes, ya que esto permitirá adecuar el manejo, según las guías, a las necesidades de cada uno de ellos.

2.MARCO TEÓRICO

Se define como fiebre la medición de temperatura $> 38.3^{\circ}\text{C}$ en una sola toma o una temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ sostenida por un período de una hora.

El término neutropenia se refiere a un conteo absoluto de neutrófilos en sangre $< 500 \text{ células}/\text{mm}^3$ o un conteo absoluto de neutrófilos que se espera disminuya a $< 500 \text{ células}/\text{mm}^3$ en las próximas 48 horas.

El termino “profunda” se usa para describir la neutropenia en la cual el conteo absoluto de neutrófilos es menor a $100 \text{ células}/\text{mm}^3$. El término “neutropenia funcional” se refiere a los pacientes cuya malignidad hematológica resulta en defectos cualitativos de los neutrófilos circulantes. (Llamas, 2014)

Las infecciones clínicamente documentadas ocurren en un 20-30% de los episodios febriles; los sitios comunes incluyen el tracto gastrointestinal, pulmones y piel. Los episodios de bacteriemia ocurren en un 10- 25% de los pacientes, la mayoría durante los episodios de neutropenia profunda o prolongada. (Freifeld & Bow, 2011)

Dentro de las causas no infecciosas que pueden provocar fiebre en el contexto de un paciente con neutropenia se encuentran la enfermedad maligna por sí misma, transfusiones de productos sanguíneos, síndrome de lisis tumoral, hematomas, trombosis o flebitis, atelectasias, administración de agentes pirogénicos, factores estimuladores de crecimiento de colonias) así como por medicamentos. Éstos son siempre diagnósticos de exclusión y no deben retrasar el inicio de terapia antimicrobiana empírica. (Keng & Sekeres, 2013)

Clasificación del riesgo

Se ha pretendido definir, mediante parámetros objetivos, los factores que predicen que un episodio de neutropenia febril sea de alto o bajo riesgo. Estos factores se relacionan con el tipo de neoplasia, la existencia de comorbilidades, el grado de supresión medular y los aspectos relacionados con la propia infección. (Lakshmaiah & Malabagi, 2015). El determinar el riesgo dará la pauta para establecer el tipo de antibioticoterapia empírica que se iniciará (oral o intravenosa), manejo del pacientes (intra-hospitalario o ambulatorio), y duración de la terapia. (Keng & Sekeres, 2013)

Para ello, dos evaluaciones han sido validadas para determinar el riesgo de complicaciones: la clasificación de Talcott y el score de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer). (Pherwani & Ghayad, 2015)

En la clasificación de Talcott, publicada por primera vez en 1988, los pacientes se clasificaron en cuatro grupos, dependiendo si presentaban o no comorbilidades y si eran ambulatorios o se encontraban hospitalizados al momento de presentar el episodio de neutropenia febril (Pherwani & Ghayad, 2015)

Para mejorar y simplificar el modelo pronóstico, *Klatersky y cols.*, desarrollaron un sistema de puntuación basado en siete factores pronóstico independientes que son fácilmente accesibles al inicio del episodio neutropénico febril; los pacientes con 21 puntos o más se consideran en bajo riesgo. El sistema de puntuación MASCC, publicado por primera vez en el año 2000, es una suma de factores de riesgo ponderados que incluyen edad del paciente, signos clínicos

agudos, existencia de comorbilidad médica, gravedad de la fiebre y neutropenia, según lo determinado por la carga de la enfermedad (Llamas, 2014)

Al mejorar la capacidad de identificar a los pacientes en bajo riesgo de complicaciones se logra desarrollar estrategias de tratamiento menos intensivo con antibióticos orales, egreso temprano o manejo ambulatorio.

Los principales predictores de riesgo son la duración, velocidad de instauración y gravedad de la neutropenia. Se considera como neutropenia de bajo riesgo aquella con duración < 7 días, de riesgo moderado, entre 7 a 14 días, y de alto riesgo cuando persiste más de 14 días. (Llamas, 2014)

El tipo de enfermedad de base, estado de la enfermedad (actividad vs remisión) y esquema de quimioterapia recibido determinan la duración y la intensidad de la neutropenia, además son factores de riesgo independientes por los defectos inmunológicos asociados que provocan, así como la pérdida de barreras mucocutáneas e inmunosupresión celular y humoral, lo cual altera la respuesta inmunitaria, incrementando y modificando el tipo de infección en el paciente neutropénico. Cuando se trata de linfomas la duración media de la neutropenia no suele superar los 7 días; por el contrario, el tratamiento de inducción de pacientes con leucemia mieloide aguda conlleva períodos de neutropenia superiores a los 14-21 días. (Cuervo & Bermúdez, 2014)

Pacientes de alto riesgo. - Una puntuación MASCC < 21 puntos puede usarse para definir a los sujetos con alto riesgo mediante los criterios previamente mencionados, sin embargo también se debe considerar pacientes de alto riesgo aquéllos con:

- Enfermedad hemato-oncológica subyacente, sobre todo leucemia aguda y la intensidad de la quimioterapia a la que se esta sometiendo (fase de inducción o trasplante de células madres hematopoyéticas).
- Neutropenia profunda (conteo absoluto de neutrófilos < 100 células/mm³) prevista por más de 7 días.
- Existencia de alguna comorbilidad que incluya:
 - ✓ Inestabilidad hemodinámica
 - ✓ Mucositis oral o gastrointestinal que interfiera con la deglución.
 - ✓ Síntomas gastrointestinales como diarrea severa, dolor, náusea y vómitos.
 - ✓ Alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental.
 - ✓ Infección de catéter intravascular, especialmente tunelizado.
 - ✓ Aparición de nuevo infiltrado en radiografía de tórax, hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente.
- Evidencia de insuficiencia hepática (aminotransferasas > 5 veces por arriba del valor normal).
- Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 30 mL/minuto).

Pacientes de bajo riesgo.- Son aquéllos en que se espera la neutropenia se resuelva en los primeros 7 días, no presentan comorbilidad, la función hepática y renal se encuentran conservadas. Tienen un score de MASCC > 21 puntos.

Como norma general, los pacientes con enfermedad en estadios avanzados o con enfermedad persistente o refractariedad al tratamiento se clasifican dentro de riesgo alto (Llamas, 2014) (Freifeld & Bow, 2011)

Factores predisponentes

Dentro de los factores predisponentes a infecciones en el contexto de un paciente neutropénico se encuentran la interrupción de las barreras cutáneo-mucosas ya sea por punciones digitales, punciones venosas, aspirado de médula ósea e inserción de accesos venosos permanentes, esplenectomía y asplenia funcional, corticoesteroides y otros fármacos linfotóxicos, trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunodeficiencia asociada a neoplasia, enfermedad en etapa avanzada, neoplasia hematológica resistente, desnutrición.

Comorbilidades

Se ha logrado establecer los factores relacionados con mayor riesgo de presentar neutropenia febril, los cuales se pueden clasificar : 1) relacionados con el pacientes en los cuales incluye: edad mayor a 65 años, estado de salud previo del paciente (ECOG > 2) (estado nutricional (albúmina < 3.6 gr/L), aparición de neutropenia febril en el primer ciclo de quimioterapia, anemia (hemoglobina < 12 gr/dL), infiltración de médula ósea por enfermedad, heridas o infección activa, presencia de las siguientes comorbilidades: inestabilidad hemodinámica, mucositis oral o gastrointestinal, síntomas gastrointestinales, deshidratación, insuficiencia renal o hepática, alteración del estado de alerta, infección relacionada a catéter venoso central, nuevos infiltrados pulmonares o hipoxemia, enfermedad pulmonar subyacente ; 2) Relacionados con la neoplasia: tipo de neoplasia, estadio clínico

inicial de la enfermedad, estado de la enfermedad (activa, recaída, persistente, refractaria) y respuesta al tratamiento; y 3) Relacionadas con el tratamiento: riesgo mayor de neutropenia febril si se administran: Antraciclinas a dosis > 90 mg/, Cisplatino a dosis > 100 mg/m², Ifosfamida a dosis > 9 g/m², Ciclofosfamida a dosis > 1 g/m², Metrotexato a dosis > 1 g/m², Etopósido a dosis < 500 mg/m², Citarabina a dosis > 1 g/m², así como intensidad de la dosis e intensidad y duración de mucositis; uso de Alemtuzumab en los dos meses previos. (Llamas, 2014) (Keng & Sekeres, 2013) (Freifeld & Bow, 2011) (Cuervo & Bermúdez, 2014)

Microorganismos más frecuentes

La epidemiología de las bacteriemias ha sufrido cambios importantes a lo largo de los últimos 60 años. Durante la década de 1950, el *S.aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos. En 1960 y 1970, la mayor parte se debía a bacilos gram negativos, en especial *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, los cuales se asociaban a elevada mortalidad (<50%). Adicionalmente, se duplicó la frecuencia de infecciones polimicrobianas desde 1970. Durante 1980 se presentó un nuevo cambio en el tipo de bacterias que causan infección, lo cual se explica por el uso de dispositivos intravasculares, lo que permitía la colonización y la invasión vascular por los cocos Gram positivos. En 1990, se observó un aumento de las infecciones por *Streptococcus* del grupo *viridans* en pacientes neutropénicos. Sin embargo, aunque los gérmenes gram positivos causaban bacteriemia más a menudo que los Gram negativos, se encontró predominancia de estos últimos en

la mayoría de los otros sitios de infección, incluso en centros hospitalarios donde se utiliza profilaxis.

Actualmente, de las infecciones bacterianas en el paciente con neutropenia febril grave, 85% son causadas por seis gérmenes principales: tres gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Pseudomonas aeruginosa*) y tres gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *S.epidermidis* y *Streptococcus viridans*). (Llamas, 2014) (Kimura, Gomyo, & Hayakawa, 2017)

Las bacterias gram positivas causan 45-70% de las infecciones documentadas y la mayor parte son bacteriemias. En cuanto a la agresividad, las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus sp.* o *Corynbacterium jeikeium* son menos agresivas; las producidas por *S.aureus*, *S.viridans* y *S.pneumoniae* pueden ocasionar cuadros de infección fulminante que ponen en riesgo la vida.

Actualmente, *Staphylococcus coagulasa negativo* es el microorganismo aislado más frecuentemente; Enterobacterias (*Enterobacter sp*, *Escherichia coli* y *Klebsiella sp*) así como *Pseudomona aeruginosa* y *Stenotrophomona sp*, son aisladas menos frecuentemente. (Llamas, 2014) (Freifeld & Bow, 2011)

La progresión a choque séptico y falla orgánica múltiple tiene como resultado una mortalidad de hasta el 40% cuando están implicadas bacterias gramnegativas. (Keng & Sekeres, 2013)

Un hemocultivo positivo único para *Staphylococcus coagulasa negativo* no debe tomarse en cuenta ya que generalmente se debe a contaminación de la muestra, asumiendo que haya otros hemocultivos negativos para este germen,

excepto en el caso en que exista dispositivo intravascular, entonces sí debe ser considerado patógeno. (Freifeld & Bow, 2011)

Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como infección secundaria. De 80-90% son causadas por *Candida sp.* y *Aspergillus sp.*; el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium sp.*, *Scedoporium sp.*, *Mucorales*. Así mismo en algunos centros han surgido *Candida no albicans* resistente a azoles (*C.lusitaniae*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C. dubliniensis* y *C.guilliermondii*), muchos de ellos relacionados con la administración profiláctica de azoles.

Los virus son la tercera causa de infección y pueden ser primarias o reactivación. El herpes simple es el más frecuentemente, generalmente siendo reactivación. Posteriormente siguen en frecuencia *Virus de la Varicela Zoster*, *Citomegalovirus*, *Virus Epstein Barr* y *Virus Herpes Simple tipo 6*. Durante la temporada invernal se puede identificar al virus de la *Influenza*, *Virus sincitial respiratorio*, *Parainfluenza* y *Adenovirus*.

Los parásitos son menos frecuentes, por ejemplo *Strongyloides*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma cruzi*.

Según la localización del foco infeccioso, se debe sospechar el posible origen del agente patógeno implicado mediante diagnósticos diferenciales (Freifeld & Bow, 2011) (Llamas, 2014) (Cuervo & Bermúdez 2018)

En nuestro país, se llevó a cabo un estudio en el año 2011 por parte del Centro Médico Nacional La Raza siendo los microorganismos más frecuentemente aislados: *S.epidermidis* (n = 26; 54.2%), *E. coli* (n = 6; 12.5%), *S.*

aureus (n = 4; 8.3%), *E.faecium* (n = 3; 6.3%), *Klebsiella pneumoniae* (n = 3; 6.3%), *S. maltophilia* (n = 3; 6.3%), *A. calcoaceticus* complejo *baumannii* (n = 2; 4.1%), y *P. aeruginosa* (n = 1; 2.0%). Las pruebas de susceptibilidad mostraron que 88% de las cepas de *S. epidermidis* eran resistentes a oxacilina (CMI > 8 µg/ml), Asimismo, 38% de estas cepas fueron resistentes a rifampicina pero 100% sensibles a vancomicina. Las pruebas de susceptibilidad realizadas en microorganismos gramnegativos mostraron un índice de resistencia alto. *E. coli* fue resistente a ceftazidima en el 50% de los casos. (Gaytán, 2011)

Abordaje diagnóstico

Uso de quick SOFA.- En el 2015 se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que se evaluaba el desempeño predictivo del qSOFA como herramienta de screening para sepsis, mortalidad y admisión a la unidad de cuidados intensivos en los pacientes en el área de Urgencias con neutropenia febril.

El objetivo secundario de este estudio era comparar su desempeño con los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y el score MASCC.

En dicho estudio el rendimiento del qSOFA en predecir sepsis, mortalidad a los 28 días y admisión a UCI en el grupo de estudio mostró sensibilidad baja (14%, 20% y 23% respectivamente) y alta especificidad (98%, 97%, 97% respectivamente). Su habilidad para identificar sepsis fue mejor que el SIRS, pero menor que el índice de MASCC. (Minsoo, 2017)

Exploración física: Inicialmente se debe realizar una exploración física minuciosa sobre los posibles signos de infección en el paciente, ya que muchas

veces en este tipo de pacientes los signos de inflamación se encuentran atenuados o ausentes, como son la induración, eritema, calor o pustulación en infecciones de tejidos blandos, infiltrado no discernible en la radiografía de tórax , pleocitosis ausente en LCR en un caso de meningitis o ausencia de piuria en una infección de vías urinarias. La mayoría de las veces la fiebre es el único signo de infección subyacente. (Freifeld & Bow, 2011)

En cuanto a los factores predictivos de bacteremia, se han reconocido diversos signos clínicos incluido escalofríos, signos vitales, edad, temperatura corporal.

En un estudio, la presencia de escalofríos se identificó como un factor predictivo en los episodios de fiebre persistente. El valor predictivo negativo de este signo es del 97.2%. (Kimura, Gomyo, & Hayakawa, 2017)

Exámenes de laboratorio.- Se debe realizar pruebas de laboratorio que incluyan biometría hemática completa, pruebas de función renal y hepáticas, electrolitos séricos, al menos cada 3 días durante el curso de tratamiento antimicrobiano.

Cultivos.- Se recomienda la toma de al menos 2 sets de hemocultivos (cada set incluye al menos 20 ml de sangre dividida en una botella para aerobios y otra para anaerobios), con una toma recolectada simultáneamente de cada lumen si hay catéter venoso central y de una punción de vena periférica; 2 tomas de hemocultivos de sitios de punción por separado deben enviarse a laboratorio si no hay catéter venoso central presente. El volumen de los cultivos de sangre debe de ser <1% del total del volumen sanguíneo. La toma de 2 sets de hemocultivos

detecta el 80-90% de los patógenos en pacientes críticamente enfermos, mientras que la toma de 3 sets alcanza hasta un 96% de detección; se debe de tomar cultivos de otros sitios donde se sospeche puede haber foco infeccioso. (Llamas, 2014) (Freifeld & Bow, 2011)

Las guías IDSA no recomiendan repetir los hemocultivos en caso de fiebre persistente después de 4 días iniciado el cuadro de neutropenia febril, a menos que exista deterioro clínico del paciente. Por otra parte, la fiebre recurrente posterior a que ya había cedido el cuadro al menos durante 48 hrs con antibioticoterapia empírica debe evaluarse nuevamente con hemocultivos ya que puede ser un nuevo episodio infeccioso.

La frecuencia de la detección de un patógeno nuevo repitiendo hemocultivo en fiebre recurrente fue mayor que en los casos de fiebre persistente, la cual la mayoría de las veces se encontró fue debida a infección por bacterias gram positivas. (Kimura, Gomyo, & Hayakawa, 2017)

A pesar de los esfuerzos realizados todavía no hay alternativas confiables para los hemocultivos en cuanto a detección de bacteriemia se trata. Sin embargo, gracias a los avances microbiológicos de los últimos años como los sistemas de monitorización continua, el tiempo de positividad de los hemocultivos ha mejorado.

La confirmación microbiológica de infección del torrente sanguíneo ocurre en el 15-35% de los casos de neutropenia febril y la mortalidad intrahospitalaria va desde el 3% al 39%. (Kimura, Gomyo, & Hayakawa, 2017)

Actualmente la mayoría de las bacteriemias da positivo en las primeras 24 hrs. En los casos en que el hemocultivo fue positivo para bacterias gram negativas los tiempos de positividad fueron menores (< 16 horas), así como en pacientes con foco infeccioso gastrointestinal y que no habían recibido terapia antimicrobiana previa, mientras que las infecciones asociadas a catéter, infección por *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus* y haber recibido antibióticos previos fueron predictores de positividad del hemocultivo 24 hrs. (Rosa & Goldani, 2014)

En un paciente neutropénico con diarrea deberá realizarse un examen fecal en búsqueda de *Clostridium difficile*. (Freifeld & Bow, 2011)

Los estudios de imagen abdominal usualmente se reserva para aquellos pacientes con síntomas localizados sugestivos de enterocolitis neutropénica. Es inusual que un paciente neutropénico desarrolle un absceso. (Keng & Sekeres, 2013)

Si hay sintomatología respiratoria se deberá obtener muestras de esputo para cultivos bacterianos de rutina si el paciente tiene tos productiva y lavado broncoalveolar para pacientes con infiltrados en radiografía de tórax de etiología incierta.

Estudios de gabinete.- Se deberá realizar radiografía de tórax en pacientes con signos y síntomas respiratorios para descartar neumonía ya que ésta tiene una progresión rápida de no ser manejada a tiempo y amerita manejo intrahospitalario; así mismo considerar tomografía de cráneo, senos paranasales, abdomen y pelvis dependiendo de la sintomatología. (Freifeld & Bow, 2011)

Como parte de los protocolos en el abordaje de la neutropenia febril, se solicita de manera rutinaria la radiografía de tórax, sin embargo se han llevado a cabo estudios sobre el rendimiento de ésta, en especial en este tipo de pacientes, llegándose a la conclusión de que, a pesar de que en las guías se recomienda como parte del abordaje inicial a pesar de que el paciente no presente síntomas respiratorios, su eficacia es limitada debido a las tasas bajas de infección identificadas por este estudio, la falta de asociación entre los hallazgos radiográficos y la evolución de los pacientes, por lo que el manejo no deberá basarse en dichos hallazgos y debe ser siempre basado en la clínica. (Estacio & Loh, 2018)

Marcadores séricos de inflamación.- Para determinar la intensidad del tratamiento necesario y para disminuir las tasas de mortalidad, se han realizado clasificaciones de riesgo, las cuales están basadas en mediciones de biomarcadores como proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina 6 (IL-6). PCR y Procalcitonina se han reportado como herramientas de guía para la predicción de infección y la decisión de tratamiento. A pesar de todos estos biomarcadores, la severidad de la infección y el riesgo de mortalidad no se puede determinar completamente. Por tanto, nuevos biomarcadores se encuentran en investigación.

Los valores predictivos y pronósticos de la adrenomedulina en enfermedades pulmonares, cardiovasculares y reumatológicas se han reportado como un nuevo biomarcador. La adrenomedulina es un agente vasoactivo que es liberado en correlación con la severidad de la infección sistémica. Es un péptido

con actividad bactericida e importancia pronóstica. Pocos estudios han examinado su rol en pacientes con neutropenia febril. (Demirkaya & Tugcu, 2015) (El Haddad & Chaftari, 2018)

Manejo

Profilaxis antimicrobiana.- Se define como la administración de tratamiento antimicrobiano, cuyo objetivo es prevenir el desarrollo de complicaciones infecciosas. Puede disminuir el número y la gravedad de los episodios de neutropenia grave asociada con infección bacteriana o fúngica, por consiguiente disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas.

Las fluoroquinolonas (Ciprofloxacina o Levofloxacina) son el grupo de antibióticos que se ha estudiado con más frecuencia, por su amplio espectro contra gramnegativos, baja toxicidad, buena biodisponibilidad oral y adecuada tolerancia. Un metanálisis demostró una disminución en el riesgo de mortalidad del 48% y de mortalidad relacionada a infección del 62%; sin embargo es debatible si esta práctica favorece el incremento de infecciones por organismos resistentes, particularmente a los antibióticos utilizados como profilaxis. (Freifeld & Bow, 2011)

Se han realizado diversos estudios comparando este grupo de fármacos, encontrándose mejores resultados con la Levofloxacina, ya que tiene cobertura contra gram negativos, algunos anaerobios y gram positivos, en comparación con Ciprofloxacino que no tiene cobertura para estos dos últimos; además se ha demostrado que disminuye el riesgo de reingreso en pacientes con leucemia

mieloide aguda en terapia de consolidación que han recibido profilaxis antimicrobiana con este fármaco. (Lee & Fulford, 2017)

Igualmente se han realizado estudios utilizando Moxifloxacino, ya que tiene buena cobertura contra anaerobios y algunos gram negativos, excepto *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que se limita su uso; sin embargo mostró la misma seguridad que Levofloxacina, aunque tuvo ligeramente más complicaciones como diarrea por *C. difficile* (Knoebel & W, 2017)

En la actualidad, su uso se recomienda únicamente para pacientes que se espera cursen con neutropenia grave (<100 células/mm³) durante siete o más días o en los que el esquema de quimioterapia implique mucositis grave; no se recomienda su uso en poblaciones en las que la resistencia a gramnegativos sea mayor del 20% para este grupo de fármacos. (Llamas, 2014) (Freifeld & Bow, 2011)

Manejo empírico.- Para los pacientes clasificados como de bajo riesgo, la terapia empírica inicial es vía oral con una fluoroquinolona y un beta lactámico. Ciprofloxacino y Levofloxacino son las fluoroquinolonas más utilizadas y Amoxicilina-Clavulánico es el beta lactámico de elección. Clindamicina y Cefixima son antibióticos alternativos en caso de alergia a Penicilina. Los pacientes que ya se encuentran recibiendo profilaxis con una fluoroquinolona se clasifican automáticamente como de alto riesgo y deben ser tratados con algún régimen intravenoso para brindar la máxima cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa*. (Keng & Sekeres, 2013) (Freifeld & Bow, 2011) (Llamas, 2014)

Las guías ASCO recomiendan un período de 4 horas de observación posterior a la administración de antibióticos para asegurarse de la estabilidad del paciente y de la adecuada tolerancia al medicamento. (Pherwani & Ghayad, 2015) (Taplitz & Kennedy, 2018)

Se recomienda la monitorización cercana con seguimiento dentro de los 3 días posterior al egreso de la instalación médica. La falla en la defervescencia de la fiebre después de 2-3 días de iniciado el manejo ambulatorio amerita la reevaluación del paciente para identificar algún nuevo dato de infección o progresión de la misma. El manejo antimicrobiano debe de ser guiado de acuerdo a los resultados microbiológicos y continuar hasta un conteo de neutrófilos totales mayor de 500.

Los pacientes en alto riesgo deben hospitalizarse para recibir tratamiento intravenoso, el cual debe de iniciarse durante la primera hora documentado el pico febril, posterior a la toma de hemocultivos. Sin embargo si se retrasa la toma, no se debe retrasar el inicio de los antibióticos. (Keng & Sekeres, 2013) (Pherwani & Ghayad, 2015)

La guías de tratamiento actuales de sepsis y neutropenia febril recomiendan la administración de beta lactámicos de amplio espectro como monoterapia con actividad antipseudomónica una hora después de la aparición de fiebre. (Taplitz & Kennedy, 2018)

El esquema antimicrobiano que se recomienda en monoterapia es con agentes de amplio espectro contra *Pseudomonas*: cefalosporinas de tercera o cuarta generación (Ceftazidima, Cefepime), Piperazilina/Tazobactam o

carbapenémicos (Meropenem, Imipenem-Cilastatina). Hasta el momento, Cefepime continúa siendo la monoterapia más aceptada para la cobertura de neutropenia febril, siendo superior a Ceftazidima dada su disminución en la potencia contra bacterias gram negativas y su pobre actividad contra varios agentes gram positivos. (Freifeld & Bow, 2011) (Llamas, 2014)

Se han realizado metanálisis comparando los 5 betalactámicos antipseudomónicos mencionados en las guías de tratamiento, encontrándose las mayores tasas de curación con Imipenem/Cilastatina y menor tasa de mortalidad, seguido de Piperazilina/Tazobactam y Meropenem. (Horita & Shibata, 2017)

Asociado con alguno de los previos se puede añadir un aminoglucósido debido al sinergismo contra gramnegativos y algunos grampositivos, con menor riesgo de resistencia. La monoterapia con este tipo de medicamentos no debe ser utilizada de manera empírica dado a la rápida emergencia de resistencia microbiana que se desarrolla en este tipo de fármacos. Ninguno de los regímenes combinados ha demostrado ser superior a la monoterapia con betalactámicos antipseudomónicos. (Freifeld & Bow, 2011) (Conn & Catchpoole, 2017)

Se recomienda iniciar doble esquema en pacientes graves, con falla orgánica múltiple o con infección clínica que requiera la administración de otros antimicrobianos. Se recomienda prescribir aminoglucósidos en las primeras 72 hrs, suspender en caso de que no se demuestre la existencia de bacilos gramnegativos y que el paciente presente mejoría clínica.

De manera inicial no se recomienda el uso de Vancomicina u otros fármacos contra grampositivos. Sólo está indicada en casos muy específicos (Tabla 8)

Se debe considerar suspender a las 48-72 hrs si no existe evidencia de infección por estos gérmenes.

Otros antibióticos que se pueden preescribir asociados con el esquema antimicrobiano empírico inicial son:

- Linezolid o Daptomicina, en caso de aislamiento de *E.faecium* resistente a Vancomicina
- Metronidazol en pacientes con enteritis, abscesos perianales o sospecha de colitis neutropénica por *Clostridium difficile*.
- Clindamicina en pacientes con abscesos odontogénicos o gingivitis necrotizante.
- Polimixina-colistina o Tigeciclina en pacientes con aislamiento de *Klebsiella sp*, productora de carbapenemasas. (Freifeld & Bow, 2011)

La Tigeciclina ha sido estudiada como terapia de rescate en pacientes con neutropenia febril con neoplasia hematológica subyacente, donde se sospecha hay resistencia bacteriana, debido a su amplia cobertura, sin embargo ésta no incluye *P. aeruginosa*. Se ha aprobado su uso en infección de tejidos blandos complicada así como en infecciones intraabdominales con buenos resultados cuando se usa en combinación con otros antibióticos, al ser ésta un fármaco bacteriostático. Sin embargo, su uso es limitado en pacientes con neumonía nosocomial y bacteriemia. (Xin-Ping Zhou, 2018)

La modificación de la terapia antimicrobiana inicial debe considerarse en pacientes con alto riesgo de infección por microorganismos resistentes, particularmente si se encuentra inestable o si tiene hemocultivos positivos

sospechosos de bacteria resistente, estos incluyen *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), *Enterococcus* resistente a Vancomicina, gram negativos productores de beta lactamasa de espectro extendido y microorganismos productores de carbapenemasas como *Klebsiella pneumoniae*.

Las bacteriemias por gram negativos en pacientes con neutropenia pueden tratarse inicialmente con combinaciones de beta lactámicos o carbapenémicos más aminoglucósidos o fluoroquinolonas para proveer cobertura inicial contra cepas multidrogoresistentes.

Si hay sospecha de SAMR, añadir tempranamente vancomicina, linezolid o daptomicina.

Si se sospecha de enterococcus resistente a vancomicina, añadir linezolid o daptomicina.

Si la sospecha es de bacteria productora de beta lactamasa de espectro extendido considerar uso temprano de carbapenémico; si se sospecha de *Klebsiella productora de carbapenemasa* considerar uso temprano de Polimixina-Colistina o Tigeciclina.

Pacientes neutropénicos afebriles con nuevos signos o síntomas sugestivos de infección deben ser reevaluados y considerarse como de alto riesgo.

Con la terapia antimicrobiana empírica se espera la defervescencia de la fiebre en pacientes hemato-oncológicos en al menos 48 hrs. Si el paciente persiste con fiebre inexplicable, pero éste se encuentra estable, raramente requiere de un cambio en el esquema antimicrobiano. Si se identifica un foco

infeccioso, los antibióticos deben de ajustarse, de acuerdo al sitio y las susceptibilidades del microorganismo aislado.

La evolución clínica puede dividirse en cinco escenarios clínicos, y de acuerdo con éstos se deciden las recomendaciones a seguir:

1.- Si el paciente tiene mejoría clínica, ha permanecido afebril por al menos de 48 hrs, no se aisló gérmenes patógenos en el cultivo y hay incremento en el recuento de neutrófilos totales ($> 500 \text{ cel/mm}^3$), se pueden suspender los antibióticos y egresar al paciente.

Los pacientes que iniciaron manejo intrahospitalario ya sea vía oral o intravenoso pueden simplificar su tratamiento si están clínicamente estables y si la absorción gastrointestinal es adecuada. Si la fiebre persiste o recurre en las primeras 48 hrs, se recomienda la readmisión hospitalaria de estos pacientes y su manejo como de alto riesgo.

Los factores predictores de readmisión incluyen edad mayor a 70 años, mucositis grado 3 o 4, neutropenia profunda al egreso.

2.- Si el paciente tiene mejoría clínica, pero persiste con neutropenia grave y no se anticipa la recuperación medular pronta, se recomienda continuar el tratamiento antimicrobiano por al menos 14 días, suspender y vigilar estrechamente la evolución clínica; incluso algunos autores mencionan que al finalizar las 2 semanas de tratamiento pero persistir con neutropenia puede reanudarse la profilaxis con quinolonas hasta la recuperación medular completa.

Sobre los dos puntos anteriores existe controversia, ya que se han realizado estudios para definir el tiempo de duración de la terapia antimicrobiana empírica

con el fin de evitar los efectos adversos relacionados al uso prolongado de ésta como lo son alergias, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, así como resistencia bacteriana, por lo que las guías más recientes de la 4^o Conferencia Europea de Infecciones en Leucemia proponen una duración del tratamiento más corta. Se recomienda suspender los antimicrobianos en pacientes con fiebre de origen desconocido posterior a estar afebril durante 48 hrs o más, independientemente de la cuenta total de neutrófilos o duración esperada de la neutropenia.

Las posibles etiologías de fiebre persistente inexplicable en el paciente neutropénico frecuentemente parecen no estar relacionadas con infecciones bacterianas, como son las debido a actividad de la enfermedad, iatrógena (quimioterapia, transfusión sanguínea, antibióticos), debido a hemorragias, trombosis, infecciones virales o fungicas o mucositis (colitis neutropénica y mucositis grado III y IV son posibles focos de infección). Debido a lo anterior se ha evaluado la suspensión de antibióticos al 5^o día en pacientes muy seleccionados, independientemente de si se encontraban afebriles o no y el conteo absoluto de neutrófilos, aparentemente sin desarrollo de mayores complicaciones, sin embargo se debe realizar más estudios para confirmar la seguridad de esta estrategia.

3.- Si el paciente tiene mejoría clínica, pero se documentó un proceso infeccioso (clínica o microbiológicamente), la duración de tratamiento antimicrobiano debe determinarse de acuerdo con el organismo aislado y el sitio de infección. En caso de bacteriemias, infecciones de tejidos blandos y neumonías, el tiempo óptimo es de 10-14 días. Se recomienda recibir al menos

cinco días de tratamiento antibiótico intravenoso. Si el paciente está en condiciones de ser egresado, podrá completarse el tiempo de tratamiento de manera ambulatoria.

4.- Si el paciente persiste febril, pero clínica y hemodinámicamente estable y los resultados de los cultivos tomados al ingreso son negativos, no es necesario modificar el tratamiento empírico inicial en los primeros 2-5 días, pero si habrá que repetir hemocultivos, biomarcadores y estudios diagnósticos que se requieran de acuerdo a los datos clínicos.

5.- Si persiste la fiebre, asociada a deterioro clínico, debe valorarse el cambio de antibióticos, previo a realizar hemocultivos, biomarcadores y otros estudios diagnósticos que se requieran de acuerdo con la clínica del paciente.

Se debe considerar la terapia empírica antifúngica en pacientes de alto riesgo que persisten con fiebre tras 4-7 días de terapia antimicrobiana de amplio espectro o sin fuente de la fiebre identificado o en los que se espera neutropenia profunda de más de 10 días de duración. (Llamas, 2014)

Se han realizado diversos estudios en los que se ha encontrado que la terapia antifúngica profiláctica no reduce de manera significativa la mortalidad, sin embargo sí decreta los episodios de enfermedad invasiva. (Chen & Wang, 2017)

Levaduras y mohos son los causantes típicos de infecciones fúngicas, las cuales se manifiestan por fiebre recurrente o persistente, en vez de una presentación inicial de la misma.

La profilaxis contra infección por *Cándida* se recomienda en grupos de pacientes en los cuales el riesgo de candidiasis invasiva es sustancial, como los receptores de trasplante de células hematopoyéticas o aquéllos que se encuentran bajo quimioterapia intensiva de inducción a la remisión o de rescate para leucemia aguda.

Se recomienda realizar pruebas de detección para virus respiratorios (*Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Virus Sincitial Respiratorio, Metapneumovirus*) en pacientes con síntomas de vía aérea superior y/o tos. (Llamas, 2014)

Uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos favorecen la recuperación de los neutrófilos, disminuyen el riesgo de infección, muerte, hospitalización, costos e incrementan la posibilidad de aplicar los tratamientos en dosis plenas y en los tiempos programados. Sin embargo no hay evidencia que influyan en la supervivencia global.

Los más prescritos son el filgastrim (recombinante no glucosilado), el lenogastrim (recombinante glucosilado) y el pegfilgastrim (un derivado polietilenglicol conjugado del filgastrim pegilado). (Llamas, 2014)

Las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de Cáncer (EORTC) resaltan la importancia de prevenir la neutropenia febril como resultado clínico, además de otros factores, particularmente cuando la tasa de esta enfermedad de asocia con el tratamiento de por lo menos 20% y no hay ningún otro régimen igual

de efectivo que no requiera estos factores estimulantes. Generalmente no se recomiendan para el tratamiento de la fiebre y neutropenia establecidas. (Taplitz & Kennedy, 2018) (Llamas, 2014)

En el caso de regímenes con tasa de neutropenia febril entre 10-20%, la decisión de prescribir factores estimulantes de colonias debe basarse en los factores de riesgo del paciente, como ser mayores de 65 años, estado avanzado de la enfermedad, episodios previos de neutropenia febril y falla en la profilaxis con antibióticos.

El tratamiento debe iniciarse entre las primeras 24-72 hrs de haber completado la quimioterapia y continuar hasta obtener una cuenta de leucocitos en valores casi normales.

Vías vasculares en neutropenia febril

Entre 10-20% de los pacientes hospitalizados con neoplasia hematológica subyacente pueden cursar con infección relacionada a catéter. Pueden ser infecciones locales (flebitis, celulitis, tromboflebitis supurada) o sistémicas (bacteriemia, endocarditis).

Se define como bacteriemia asociada con el catéter cuando se documenta el mismo microorganismo en los hemocultivos y en el cultivo de la punta de catéter; o cuando en dos hemocultivos (catéter y periférico) se identifica el mismo microorganismo, con una diferencia más de 120 minutos en el tiempo de crecimiento entre ambos (sistemas automatizados).

Se define tunelitis cuando los pacientes que portan un catéter tunelizado tienen datos de infección al menos en un trayecto de 2 centímetros. Hay que

considerar que los pacientes con neutropenia pueden cursar con signos clínicos mínimo y que el dolor en el sitio de inserción sea el único dato clínico.

Otras complicaciones que pueden ocurrir son endocarditis, osteomielitis, trombosis o embolismo séptico y formación de absceso.

Se recomienda tomar al menos 10 mL de sangre por punción. Cuando se trata de un catéter con varios lúmenes es importante tomar cultivos de sangre de cada lumen.

Los principales criterios para el retiro de catéter son la trombosis séptica, endocarditis, infección de túnel, inestabilidad hemodinámica o bacteriemia persistente por más de 72 hrs, aun con tratamiento antimicrobiano apropiado.

La etiología más frecuente es por aquéllos microorganismos que colonizan piel y mucosas, incluidos *Staphylococcus coagulasa negativo*, *S. aureus* y *Candida sp.* Agentes menos comunes incluyen *Bacillus sp.*, *Corynebacterium JK*, *Enterococcus* (incluido *Enterococcus* resistente a Vancomicina), micobacterias de rápido crecimiento y bacilos gram negativos no fermentadores.

La identificación de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, hongos o micobacterias implica el retiro de catéter.

Cuando los pacientes cursan con trombocitopenia y no es posible el retiro del catéter se aconseja prolongar el tratamiento antibiótico intravenoso.

Cuando se aíslan gérmenes como *Staphylococcus coagulasa negativo*, el catéter puede conservarse, administrando antibióticos sistémicos con o sin terapia intraluminal.

Resistencia antimicrobiana

Las tasas de resistencia de las bacterias gram negativas más comunes aisladas en pacientes oncológicos con neutropenia febril se mencionan a continuación:

E. coli.- Se ha reportado que, en general, más del 95% de los aislamientos son susceptibles a carbapenémicos, con tasas desde 90 a 100% (98.2% para Imipenem y 96.4% para Meropenem). La media para la tasa de susceptibilidad para Piperacilina/Tazobactam es del 82.8%

Klebsiella pneumoniae.- Casi el 100% de los aislamientos es susceptible a carbapenémicos, con tasas de susceptibilidad entre 90-100% (98.7% para Imipenem y 98.5% para Meropenem). La tasa de susceptibilidad para Piperacilina/Tazobactam es de 71.8%.

Enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido.- Se ha reportado un aumento en la colonización o infección de estos patógenos en pacientes con neutropenia febril en la última década, principalmente para *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* y varía según el área geográfica. Bacteriemias por *E.coli* se han reportado con una frecuencia del 35% en pacientes con cáncer y para *Klebsiella pneumoniae* del 37.8%.

Pseudomonas aeruginosa.- La susceptibilidad para carbapenémicos tiene rangos muy variados, del 24 al 100%; para Imipenem ha sido reportada en 71.4% y 50.1% para Meropenem. La tasa media de susceptibilidad para Piperacilina/Tazobactam es de 78.3%. Entre las cefalosporinas antipseudomónicas, la tasa de susceptibilidad es ligeramente mayor para Ceftazidima (62.3%) que para

Cefepime (53.6%); así mismo 61.8% para Amikacina , 78.3% para Gentamicina y 51.6% para fluoroquinolonas. En 3 estudios italianos, la tasa de *P. aeruginosa* multidrogoresistente reportada fue: Caselli et al., Treacarichi et al., y Cattaneo et al. reportaron tasas de 31.4, 33 y 71.1% respectivamente; todos los aislamientos descritos en los dos primeros estudios fueron susceptibles a Colistina, mientras que la tasa de susceptibilidad a esta droga no se reporto en el último estudio.

Stenotrophomona maltophilia.- Trimetoprim-Sulfametoxazol ha mostrado la actividad in vitro más eficaz contra *S. maltophilia*, sin embargo tasas crecientes de resistencia se han reportado (30-40%) en pacientes oncológicos. (Kleinhendler & Cohen, 2017) (Habip, 2017)

Impacto clínico

La frecuencia de bacteriemia debida a patógenos multidrogoresistentes es alta en algunos centros, llegando hasta el 35% con mortalidad asociada del 35% al 80%.

El conocimiento de la distribución local de los patógenos y sus patrones de susceptibilidad y el indiscriminado uso de antibióticos y medidas de control para prevenir el desarrollo y esparcimiento de resistencia a antibióticos son necesarios para mejorar la eficacia de los protocolos terapéuticos para los pacientes oncológicos. (Trecarichi & Tumbarello, 2014)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús es el principal centro de referencia del sureste de México, atendiendo en su mayoría pacientes provenientes de los estados de Chiapas, Campeche y el sur de Veracruz, por lo que maneja un gran número de pacientes con neoplasias hematológicas, ya que es el único centro hospitalario en el estado que cuenta con la infraestructura y certificación para atender este tipo de patologías.

La gran mayoría de los pacientes hospitalizados en el servicio de hematología que se encuentra bajo algún esquema de quimioterapia presenta neutropenia asociada a ésta durante su estancia, así como la presencia de fiebre durante el nadir, la mayor de las veces asociada a proceso infeccioso, sin embargo, también por otras causas como actividad neoplásica, asociada a medicamentos o hemotransfusiones. En los últimos años se ha documentado la presencia de microorganismos resistentes, lo cual aumenta el riesgo de mortalidad en el paciente, por ello es de vital importancia estudiar los patógenos más frecuentes que causan los episodios de bacteriemia así como analizar la susceptibilidad de los mismos ya que se deberá elegir el esquema antimicrobiano de acuerdo con la epidemiología y perfil de resistencia antimicrobiana del hospital, disponibilidad de los antibióticos y costos.

Para lograr todo lo anterior se decidió realizar un análisis retrospectivo de los episodios de neutropenia febril en pacientes con neoplasia hematológica en los dos años previos (01. enero.2016 a 31. diciembre.2017), eligiendo aquellos en los que se documentó mediante hemocultivo la presencia de bacterias y se analizó la

susceptibilidad de dichos microorganismos para, de esta manera, determinar si es el abordaje empírico de la terapia antimicrobiana en la neutropenia febril actual es el adecuado o debe modificarse de acuerdo a la resistencia bacteriana.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

4. JUSTIFICACIÓN

Para el año 2018, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para la Leucemia Linfoblástica Aguda en los Estados Unidos, incluyendo tanto adultos como niños estimaron aproximadamente 5960 nuevos casos, y aproximadamente 1470 personas muertas a causa de este padecimiento.

En el caso de los pacientes con leucemia mieloide aguda, la mortalidad relacionada con la fase de inducción es cerca del 20% y llega hasta 40% en pacientes mayores de 60 años en pacientes tratados con una combinación de Citarabina + Daunorrubicina.

Más del 80% de los pacientes con malignidades hematológicas presentan neutropenia febril durante la quimioterapia de inducción y pueden presentar más de un episodio durante los siguientes ciclos de quimioterapia. En la mayoría de los episodios no se puede documentar un foco infeccioso por clínica ni laboratorio; sólo en el 20-30% de los casos se identifica. Aproximadamente 20-25% de los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo pueden presentar infección del torrente sanguíneo.

Las infecciones en pacientes con neoplasias hematológicas son una causa habitual de morbilidad y mortalidad en nuestro medio. Este incremento del riesgo de desarrollar un proceso infeccioso es con frecuencia tanto de la enfermedad de base como de la quimioterapia, siendo la neutropenia el principal factor de riesgo para desarrollo de infecciones en pacientes con neoplasias que reciben tratamiento con quimioterapia. El beneficio del tratamiento antimicrobiano empírico ha sido demostrado en diversos ensayos clínicos, y ello ha derivado en

una disminución de la mortalidad. Es necesario, por tanto, revisar la evidencia disponible de literatura reciente para ajustar las guías según las necesidades, recursos y limitaciones en nuestro medio. Mediante ello, se espera que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones infecciosas bacterianas en los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo postquimioterapia reafirmen el abordaje integral de los pacientes y, a su vez, se tenga un impacto positivo sobre el uso más racional y costo-efectivo de las herramientas de laboratorio y de los antimicrobianos.

De los 43 272 consultas otorgadas en el año 2017 en el hospital, 1099 (2.54%) correspondieron a pacientes del área de Hematología; de éstas 77 (7.19%) fueron a pacientes con diagnóstico leucemia aguda y 55 (4.55%) a pacientes con diagnóstico de linfoma.

La gran mayoría de los pacientes hospitalizados en el área de hematología que se encuentra bajo algún esquema de quimioterapia presenta neutropenia durante su estancia, así como la presencia de fiebre durante el nadir, la mayor de las veces asociada a proceso infeccioso, que de no iniciarse manejo a tiempo puede llevar a la muerte del paciente en cuestión de horas; por ello es de vital importancia analizar la susceptibilidad bacteriana, y determinar si el manejo dado de acuerdo a las guías ya establecidas es el más adecuado y aplicable en nuestro medio ya que la terapia antimicrobiana oportuna disminuirá la mortalidad

5. OBJETIVOS

5.1 General

Describir el perfil de susceptibilidad de las bacterias encontradas en los episodios de neutropenia febril en pacientes hematooncológicos del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

5.2 Específicos

- a) Identificar las bacterias aisladas en los episodios de bacteriemia durante los eventos de neutropenia febril.
- b) Describir los factores de riesgo para la adquisición más frecuente de gram positivos y gram negativos.
- c) Analizar el perfil de susceptibilidad obtenido de los aislamientos en las bacteriemias durante los episodios de neutropenia febril.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del Estudio

- Descriptivo
 - Transversal
 - Observacional
 - Retrolectivo

6.2 Universo de Trabajo y Temporalidad

6.2.1 Población de Estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica (Linfoma y Leucemia) ingresados en el servicio de Hematología en el período Enero 2016 a Diciembre del 2017.

6.2.2 Muestra

Todos los pacientes ingresados en el servicio de Hematología en el período de Enero 2016 a Diciembre 2017 que presentaron episodio de neutropenia durante la aplicación de quimioterapia así como fiebre (temperatura > 38.3°C) y que se tenga aislamiento de microorganismo documentado así como susceptibilidad del mismo.

6.3 Criterios de Inclusión

1.- Todos los pacientes con indicación de quimioterapia por padecimiento hematológico.

2.- Pacientes que hayan cursado con neutropenia de acuerdo a los grados de la OMS

3.- Pacientes que hayan cursado con fiebre durante su internamiento/aplicación de quimioterapia

4.- Pacientes que cuenten con un hemocultivo positivo a bacterias y reporte de antibiograma.

5.- Seguimiento los 30 días posteriores a su egreso.

6.4 Criterios de Exclusión

1.- Pacientes que cuente hemocultivo positivo pero no tenga reporte de antibiograma.

2.- Pacientes con hemocultivo positivo a hongos.

3.- Pacientes a los que no fue posible darles seguimiento o no se contó con expediente clínico.

6.5 Recolección de información

La recolección de datos se realizó del expediente clínico, los datos fueron registrados en una hoja de recolección de datos, además se obtuvo el reporte impreso de los hemocultivos y el perfil de susceptibilidad.

6.6 Fuente

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y registro de cultivos con el que cuenta el laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

6.7 Procedimiento

Del total de pacientes con diagnóstico hematooncológico ingresados en el servicio de Hematología de Enero 2016 a Diciembre 2017, se evaluaron a aquéllos a los que se tomó hemocultivo por episodio de neutropenia febril, posteriormente se procedió a revisar los expedientes de dichos pacientes para determinar quienes cumplían con los criterios de inclusión, así mismo se recolectó los resultados de cultivo de los mismos. Del grupo incluido en el estudio se vaciaron las variables clínicas y de laboratorio en una hoja de recolección de y se analizaron con SPSS Statistics version 24.

Estadística

Descriptiva: La evaluación de las variables fue por distribución paramétrica: frecuencias, medias, mediana, desviación estándar, rangos intercuartilares.

Inferencial: Análisis univariado tablas de 2 x2, utilizando chi cuadrada, exacta de Fisher, y estimación de riesgo a través de riesgo proporcional de Cox.

6.8. Variables

| Variable | Definición operacional | Definición conceptual | Tipo de variable | Escala de medición | Prueba estadística |
|-------------------------|--|---|-------------------|--------------------|--------------------|
| Edad | Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo | Años que ha vivido una persona | Numérica discreta | Años | Descriptiva |
| Género | Conjunto de características que cada sociedad asigna a hombres y mujeres. | Si el paciente es hombre o mujer. | Nominal | | Descriptiva |
| Escolaridad | Promedio de grados escolares aprobados por la población de 15 o más años | Grado de estudios de una persona | Ordinal | | Descriptiva |
| Lugar de Residencia | Vivir o habitar en un lugar determinado de forma permanente o durante un período considerable de tiempo | Lugar donde vive de manera permanente una persona | Nominal | | Descriptiva |
| Peso | Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto | Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona | Numérica continua | Kilogramos | Descriptiva |
| Talla | Estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo. | Tamaño de una persona | Numérica continua | Metros | Descriptiva |
| Índice de Masa Corporal | Indicador antropométrico que se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado. Criterio internacional más aceptado para la definición de un peso saludable y para expresar un grado de sobrepeso o delgadez | Indicador para valorar el estado nutricional de una persona | Numérica continua | Kg/m ² | Descriptiva |
| Comorbilidad | Es la presencia de trastornos coexistentes o adicionales en | Presencia de una o más enfermedades además de la inicial. | Nominal | | Descriptiva |

| | | | | | |
|-------------------|---|---|----------------------------------|--|-------------|
| | relación con el diagnóstico inicial. | | | | |
| DM2 | Grupo de trastornos metabólicos crónico caracterizado por la presencia de hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o acción de insulina, o ambas. Según la ADA 2017 se define como glucemia capilar en ayuno > 126 mg/dl o hemoglobina glucosilada > 6.5% | Enfermedad caracterizada por aumento de glucosa en sangre > 126 mg/dl en ayuno. | Nominal Binaria Dicotómica | | Descriptiva |
| HAS | Según la última actualización de la AHA se define como la presión arterial > 130/80 mm Hg. | Presión arterial > 130/80 mm Hg | Nominal Binaria Dicotómica | | Descriptiva |
| SIDA | Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Es la etapa más avanzada de la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana) | Enfermedad causada por Virus Inmunodeficiencia Humana | Nominal Binaria Dicotómica | | Descriptiva |
| LAL | Proliferación desordenada de células inmadura de las células de la línea linfóide (blastos) que surgen de la célula madre en la médula ósea. | Proliferación anormal de blastos inmaduros que infiltra la médula ósea. | Nominal | | Descriptiva |
| LAM | Proliferación anómala de líneas celulares precursoras mieloides, eritroides, megacariocítica y monocítica. | Invasión de médula ósea por células precursoras de serie mieloide. | Nominal | | Descriptiva |
| Linfoma de Hodkin | Neoplasia monoclonal de células B, caracterizado por | Enfermedad caracterizada por transformación maligna de células | Nominal | | Descriptiva |

| | | | | | |
|--------------------|--|---|---------|--|-------------|
| | la presencia de células anormales llamadas células de Reed Sternberg. | linfoides con presencia de células Reed Sternberg. | | | |
| Linfoma No Hodgkin | Comprende un grupo de enfermedades relacionadas entre sí. Se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea linfoide, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferentes. | Enfermedad caracterizada por transformación maligna de células linfoides. | Nominal | | Descriptiva |
| Hiper CVAD Fase A | Combinación quimioterapéutica que se usa para tratar algunos tipos de leucemia linfoblástica aguda y linfoma no Hodgkin. Esta fase Incluye Ciclofosfamida, sulfato de Vincristina, clorhidrato de doxorubicina y dexametasona. | | Nominal | | Descriptiva |
| Hiper CVAD Fase B | Combinación quimioterapéutica que se usa para tratar algunos tipos de leucemia linfoblástica aguda y linfoma no Hodgkin. Esta fase Incluye Citarabina, Metrotexate, Acido folinico | | Nominal | | Descriptiva |
| CHOP | Esquema de quimioterapia utilizado en el tratamiento de linfoma no Hodgkin, linfoma folocular, linfoma difuso de células B grandes, Linfoma del manto. Compuesto por Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina | | Nominal | | Descriptiva |

| | | | | | |
|--------|--|--|---------|--|-------------|
| | Prednisona. | | | | |
| R-CHOP | Esquema de quimioterapia utilizado en el tratamiento de linfoma no Hodkin. Utilizado en pacientes con anticierpo CD20 positivo. Compuesto por Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina Prednisona. | | Nominal | | Descriptiva |
| ICE | Quimioterapia de rescate para linfomas agresivos en recaída. Compuesto por Ifosfamida, Mesna, Etopósido, Carboplatino. Se da cada 2-3 semanas durante 2 a 3 ciclos. | | Nominal | | Descriptiva |
| EPOCH | Esquema de quimioterapia utilizado en pacientes con linfoma de células B grandes. Compuesto por Etoposido, Prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina. | | Nominal | | Descriptiva |
| 7+3 | Esquema de quimioterapia de inducción en pacientes con leucemias mieloide agudas, excepto promielocítica aguda. Compuesta por Citarabina y Daunorrubicina. | | Nominal | | Descriptiva |
| 5+2 | Esquema de primera consolidación para leucemias mieloides agudas, excepto promielocítica | | Nominal | | Descriptiva |

| | | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|----------------------------------|-------------|
| | aguda. Compuesta por Citarabina y Daunorrubicina | | | | |
| Dosis Altas de Citarabina | Esquema de quimioterapia de 2º consolidación para leucemias agudas, con dosis de citarabina en dosis de 3-4 gr/m2 cada 12 hrs por 4-6 días. | | | Nominal | Descriptiva |
| AVBD | Esquema de primera línea para linfoma de Hodkin. Compuesto por Doxirubicina, bleomicina, Vinblastina. Dacarbazina. Se administra cada 2 semanas durante 2 a 8 meses. | | | Nominal | Descriptiva |
| Catéter Venoso Central | Dispositivo intravenoso que se sitúa en el extremo distal de la vena cava superior, justo antes de la entrada en la aurícula derecha, utilizado para la administración de medicamentos, líquidos, extraer sangre, etc. | Dispositivo intravenoso que llega hasta aurícula derecha utilizado para administrar medicamentos, líquidos, etc. | | Nominal Binaria Dicotómica | Descriptiva |
| Catéter Venoso Central Tunelizado | Catéter con un trayecto subcutáneo antes de su salida del cuerpo a través de una pequeña incisión realizada en la piel. | Dispositivo intravascular en el que se realiza un trayecto subcutáneo antes de su salida a través de la piel. | | Nominal | |
| Bacteremia Primaria | Presencia de bacterias en sangre y se pone de manifiesto mediante el asilamiento de éstas en los hemocultivos. El punto de entrada al torrente sanguíneo es desconocida y | Presencia de bacterias en sangre con foco infeccioso de entrada desconocido. | | Nominal | Descriptiva |

| | | | | | |
|-----------------------|--|--|----------------------------|-----------------------|-------------|
| | probablemente variable. | | | | |
| Bacteremia Secundaria | Cuadro clínico de sepsis, en el que se aísla uno o más microorganismos en uno o más hemocultivos en un paciente con un foco de infección conocido, siempre que exista: a) coincidencia entre los organismos aislados en el foco de infección y en el hemocultivo; b) en ausencia de microorganismos en el foco de infección conocido, si los microorganismos aislados en el hemocultivo son compatibles con el foco de infección. | Presencia de bacterias en sangre con foco infeccioso de entrada conocido. | Nominal | | Descriptiva |
| Neutropenia | Reducción en el recuento total de neutrófilos sanguíneos. | Disminución de neutrófilos en sangre. | Ordinal | Grados de Neutropenia | |
| Neutropenia leve | Conteo absoluto de neutrófilos < 1500 cels/mcrL | Neutrófilos en sangre < 1500 cels/mm ³ | Ordinal | | Descriptiva |
| Neutropenia moderada | Conteo absoluto de neutrófilos 1500-1000 cels/mcrL | Neutrófilos en sangre 1500 -1000 cels/mm ³ | Ordinal | | Descriptiva |
| Neutropenia grave | Conteo absoluto de neutrófilos 1000-500 cels/mcrL | Neutrófilos en sangre 1000 - 500 cels/mm ³ | Ordinal | | Descriptiva |
| Neutropenia severa | Conteo absoluto de neutrófilos <500 cels/mcrL | Neutrófilos en sangre < 500 cels/mm ³ | Ordinal | | Descriptiva |
| Neutropenia profunda | Conteo absoluto de neutrófilos <100 cels/mcrL | Neutrófilos en sangre < 100 cels/mm ³ | Ordinal | | Descriptiva |
| Recaída | Detección > 5% blastos en médula ósea en un paciente que había alcanzado la remisión completa, o | Presencia de blastos en médula ósea en un paciente que estaba en remisión. | Nominal Binaria Dicotómica | | Descriptiva |

| | | | | | |
|------------------------------------|--|--|----------------------------------|--------|-------------|
| | demostración inequívoca de afección leucémica extramedular. Temprana si ocurren antes de los 18 meses de RC, Intermedia entre 18-36 meses y tardía > 36 meses. | | | | |
| Refractariedad/Pesistencia | Falta de respuesta durante la inducción a la remisión que resulta en enfermedad progresiva y alta probabilidad de muerte. | Presencia de blastos en médula ósea a pesar de iniciar tratamiento. | Nominal Binaria Dicotómica | | Descriptiva |
| Remisión completa | Presencia < 5% blastos en médula ósea, sin evidencia de leucemia extramedular. Granulopoyesis, eritropoyesis y megacariopoyesis normal. | Ausencia de blastos o < 5% en médula ósea tras iniciar tratamiento. | Nominal Binaria Dicotómica | | Descriptiva |
| Tiempo de aparición de neutropenia | Días desde día +1 de inicio de quimioterapia hasta presentar conteo absoluto de neutrófilos > 1500. | | Numérica discreta | Días | Descriptiva |
| Tiempo de duración de neutropenia | Días desde aparición en sangre < 1500 neutrófilos /mm ³ hasta presencia nuevamente de 1500 cels/mm ³ . | | Numérica discreta | Días | Descriptiva |
| MASCC | Escala de estratificación de riesgo y mal pronóstico para pacientes con neoplasia subyacente y neutropenia febril. | Escala utilizada en pacientes con cáncer para determinar si tienen riesgo de presentar mayores complicaciones. | Ordinal | Grados | Descriptiva |
| Susceptibilidad | Sensibilidad de una cepa bacteriana que se sospecha es la responsable de | | Nominal | | Descriptiva |

| | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|----------------------------------|--|-------------|
| | una infección a uno o más antibiótico. | | | | |
| Tratamiento primario instaurado | Esquema antimicrobiano empírico indicado al presentar prime episodio de fiebre. | | Nominal | | Descriptiva |
| 2º esquema antimicrobiano instaurado | Esquema de antibióticos instaurado por falta de respuesta al primero o ajustado a la susceptibilidad de la bacteria aislada en hemocultivo. | | Nominal | | Descriptiva |
| Mortalidad | Proceso natural mediante el cual desaparece una población a lo largo del tiempo. | Cualquier muerte dentro de los primeros 30 días de neutropenia febril confirmada microbiológicamente. | Nominal Binaria Dicotómica | | Descriptiva |

7.RESULTADOS

En este estudio realizado del período del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre del 2017 se documentaron 170 episodios de neutropenia febril a los cuales se les realizó protocolo de fiebre, de los cuales el 41.8% (n=71) se logró documentar agente infeccioso, observándose levaduras en el 8.5% del total de aislamientos (n=6); sólo en el 85 % (n=60) del total de aislamientos se logró determinar la susceptibilidad antimicrobiana del agente causal.

Iniciando con la descripción de las características socio-demográficas de los pacientes, el 40 % corresponde al grupo etario que abarca la década de 20-29 años, teniendo una media de edad de 34 años con una desviación estándar de ± 13.42 años, con una edad mínima de 17 años y edad máxima de 69 años.

| Intervalo de Edad | Porcentaje |
|-------------------|----------------|
| 15 a 19 años | 7% (n=4) |
| 20 a 29 años | 40% (n=24) |
| 30 a 39 años | 20% (n=12) |
| 40 a 49 años | 18% (n=11) |
| 50 a 59 años | 10% (n=6) |
| 60 a 69 años | 5% (n=3) |
| Total | 100% (n=60) |

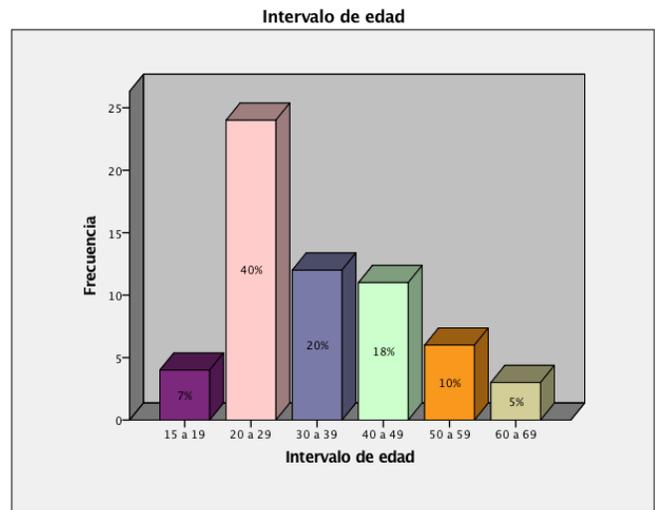
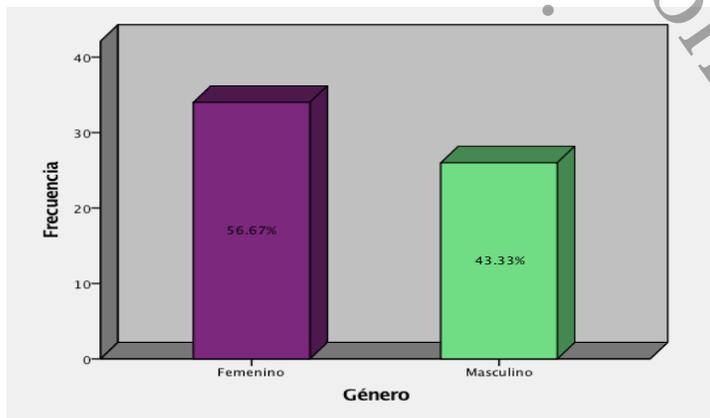


Tabla 1. Distribución de pacientes por grupo etario

Gráfica 1. Distribución de pacientes por grupo etario

En cuanto al género, encontramos que los grupos de encontraban distribuidos casi por igual, siendo un 56.7% (n=34) del sexo femenino y 43.3% (n=26) al sexo masculino.



Gráfica 2. Distribución de pacientes de acuerdo al género.

La mayoría de los pacientes era residente del municipio de Centro, en un 36.7% (n=22), el segundo municipio más frecuente fue Cárdenas con 18.3% (n=11); sólo un 8.4% eran provenientes de otros estados (Chiapas y Campeche).

| Municipio | Porcentaje |
|--------------|--------------|
| Balancán | 1.7% (n=1) |
| Cárdenas | 18.3% (n=11) |
| Centro | 36.7% (n=22) |
| Comalcalco | 3.3% (n=2) |
| Cunduacán | 8.3% (n=5) |
| Huimanguillo | 5% (n=3) |
| Jalapa | 3.3% (n=2) |
| Macuspana | 3.3% (n=2) |
| Nacajuca | 3.3% (n=2) |
| Paraíso | 5% (n=3) |
| Tacotalpa | 1.7% (n=1) |
| Tenosique | 1.7% (n=1) |
| Chiapas | 6.7% (n=4) |
| Campeche | 1.7% (n=1) |
| Total | 100% (n=60) |

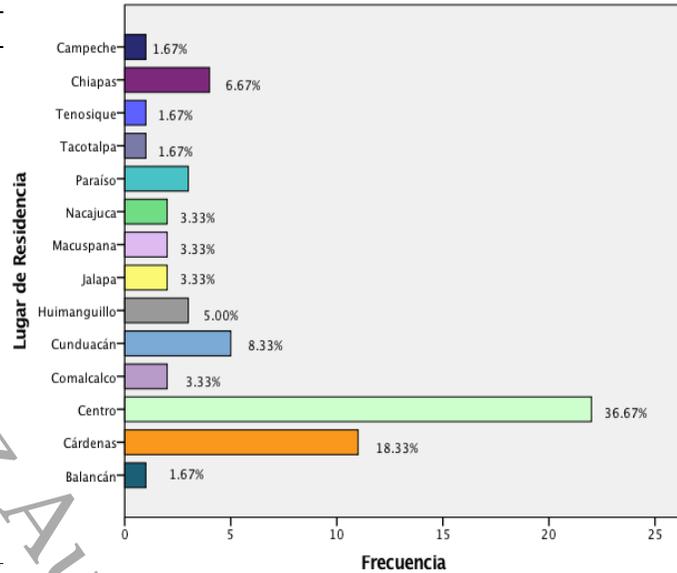


Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo a lugar de residencia.

Gráfica 3. Distribución de pacientes de acuerdo a lugar de residencia.

Según su ocupación, el 30% se encontraba desempleado, el 28.3% se dedicaba a labores del hogar, el 16.7% practicaba algún oficio y sólo 11.7% habían cursado alguna licenciatura.

| Ocupación | Porcentaje |
|-------------------|--------------|
| Labores del Hogar | 28.3% (n=17) |
| Estudiante | 8.3% (n=5) |
| Licenciatura | 11.7% (n=7) |
| Oficio | 16.7% (n=10) |
| Campesino | 5% (n=3) |
| Desempleado | 30% (n=18) |
| Total | 100% (n=60) |

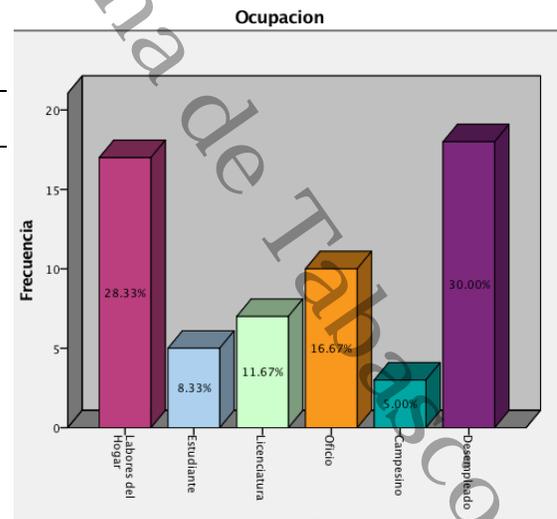


Tabla 3. Distribución de pacientes de acuerdo a su ocupación

Gráfica 4. Distribución de pacientes de acuerdo a su ocupación

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, es importante evaluar su estado nutricional; tenemos que, de acuerdo a índice de masa corporal, el 30% se encontraba en un rango de peso normal (20-25 Kg/m^2), sólo un 15% tenían un IMC < 20 Kg/m^2 y un 33.4% encontrándose en obesidad con IMC > 30 Kg/m^2 .

| Índice de Masa Corporal (Kg/m ²) | Porcentaje |
|--|--------------|
| Menor de 20 | 15% (n=9) |
| 20-25 | 30% (n=18) |
| 25-28 | 11.7% (n=7) |
| 28-30 | 10% (n=6) |
| 31-33 | 16.7% (n=10) |
| Arriba de 33 | 16.7% (n=10) |
| Total | 100% (n=60) |

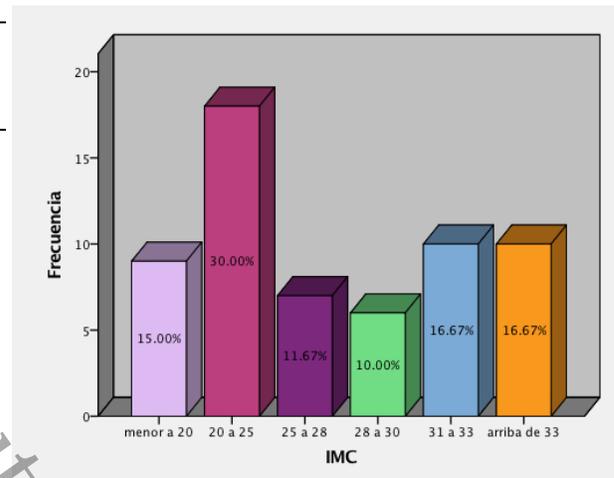


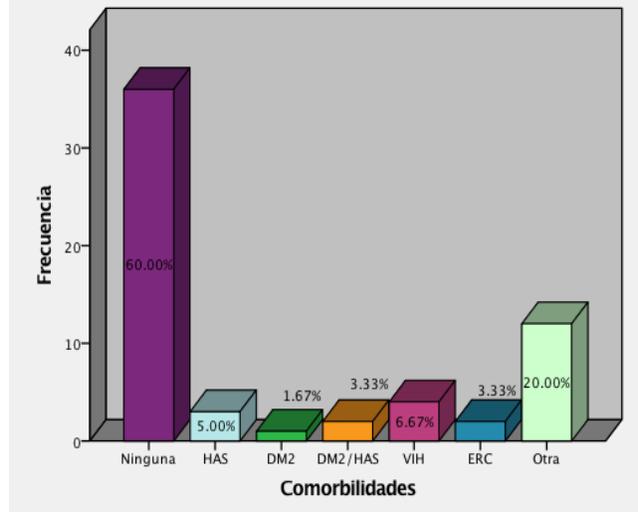
Tabla 4. Distribución de pacientes de acuerdo a Índice de Masa Corporal

Gráfica 5. Distribución de pacientes de acuerdo a Índice de Masa Corporal

El 40% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad; dentro de las crónico- degenerativas el 5% con antecedente de hipertensión arterial sistémica, el 1.7% Diabetes Mellitus tipo 2, el 3.3% HAS + DM2, 6.7% infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana y un 20 % alguna otra comorbilidad, dentro de las que destacan Litiasis renal, Sx. Down.

| Comorbilidad | Porcentaje |
|--------------|-------------|
| Ninguna | 60% (n=36) |
| HAS | 5% (n=3) |
| DM2 | 1.7% (n=1) |
| DM2 + HAS | 3.3% (n=2) |
| VIH | 6.7% (n=4) |
| ERC | 3.3% (n=2) |
| Otra | 20% (n=12) |
| Total | 100% (n=60) |

Tabla 5. Distribución de pacientes de acuerdo a comorbilidad.

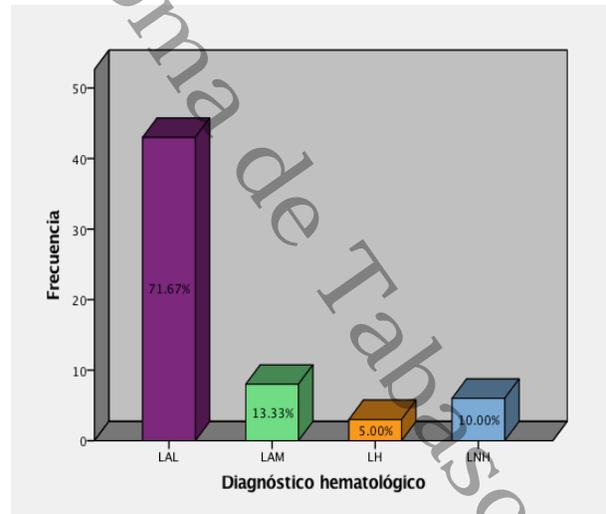


Gráfica 6. Distribución de pacientes de acuerdo a comorbilidad.

En lo referente al diagnóstico hematológico, el 85% tenía diagnóstico de leucemia aguda, y 15 % de linfoma. El 71.7% correspondió a pacientes con leucemia linfoblástica aguda y 13.3% leucemia mieloide aguda. En cuanto a los linfomas, el 10% tenía diagnóstico de Linfoma no Hodgkin y 5% linfoma de Hodgkin.

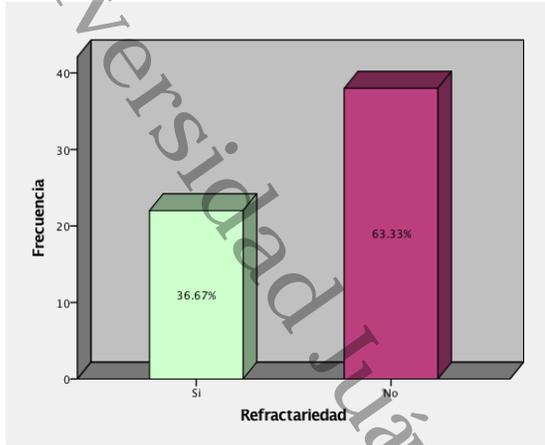
| Diagnóstico Hematológico | Porcentaje |
|------------------------------|--------------|
| Leucemia Linfoblástica Aguda | 71.7% (n=43) |
| Leucemia Mieloblástica Aguda | 13.3% (n=8) |
| Linfoma de Hodgkin | 5% (n=3) |
| Linfoma no Hodgkin | 10% (n=6) |
| Total | 100% (n=60) |

Tabla 6. Distribución de pacientes de acuerdo al diagnóstico hematológico



Gráfica 7. Distribución de pacientes de acuerdo al diagnóstico hematológico

Otro punto importante es el estado de la enfermedad en que se encontraba el paciente al momento del episodio, encontrando que el 36.6% (n=22) se encontraba con refractariedad al tratamiento, incluso recaída.



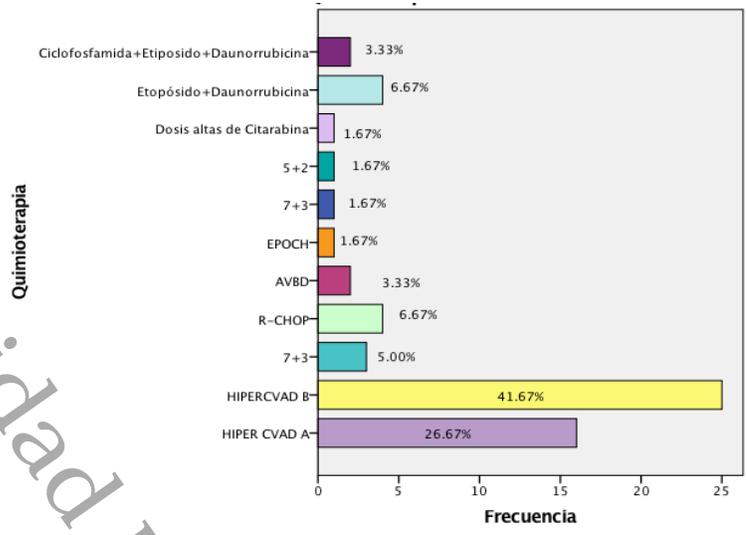
Gráfica 8. Distribución de pacientes de acuerdo al estado de la enfermedad.

En lo referente al esquema de quimioterapia que se encontraban recibiendo durante el episodio de neutropenia, se encontró que el esquema que se utilizó la mayor parte de las veces fue HIPERCVAD Fase B, en un 41.7%; en segundo lugar HIPER CVAD Fase A, 26.7% recibió R-CHOP y Etopósido + Daunorrubicina en un 6.7%.

| Esquema de Quimioterapia | Porcentaje | Esquema de Quimioterapia | Porcentaje |
|--------------------------|--------------|--|-------------|
| HIPER CVAD Fase A | 26.7% (n=16) | 5+2 | 1.7 % (n=1) |
| HIPERCVAD Fase B | 41.7% (n=25) | Dosis altas de Citarabina | 1.7 % (n=1) |
| 7+3 | 6.7% (n=4) | Etopósido+Daunorrubicina | 6.7% (n=4) |
| R-CHOP | 6.7% (n=4) | Ciclofosfamida+Etopósido +Daunorrubicina | 3.3% (n=2) |
| AVBD | 3.3% (n=2) | Total | 100% (n=60) |
| EPOCH | 1.7 % (n=1) | | |

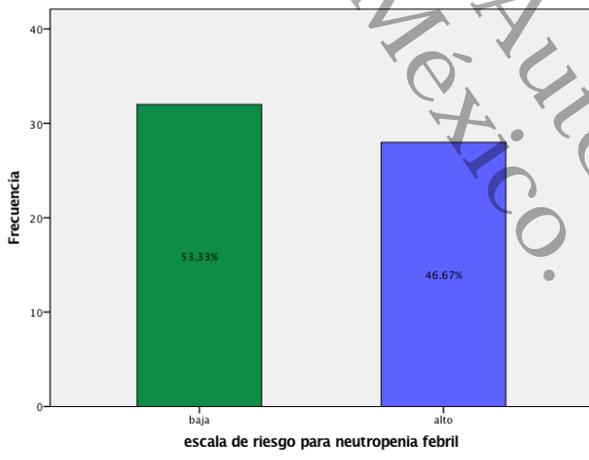
Tabla 7. Distribución de pacientes de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.



Gráfica 9. Distribución de pacientes de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado.

En el 46.67 % (n=28) de los episodios, los pacientes cumplieron con un MASCC Score < 21 pts, por lo que fueron catalogados como de alto riesgo.

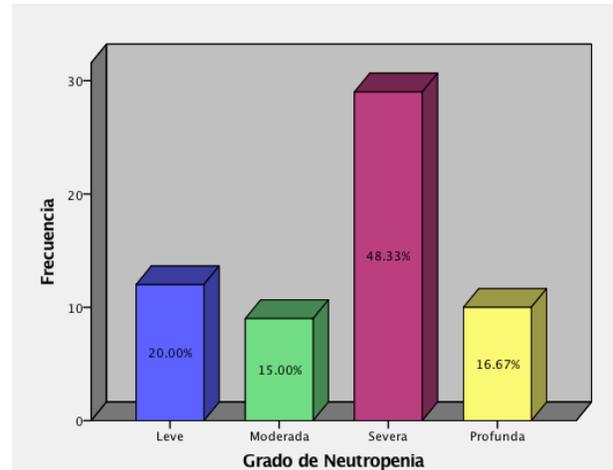


Gráfica 10. Distribución de pacientes de acuerdo a MASCC Score

Describiendo las características de los episodios, evaluando el grado de neutropenia, en el 48.3% de los episodios, los pacientes cursaron con neutropenia severa e incluso 16.7% con neutropenia profunda.

| Grado de severidad de neutropenia | Porcentaje |
|-----------------------------------|--------------|
| Leve | 20% (n=12) |
| Moderada | 15% (n=9) |
| Severa | 48.3% (n=29) |
| Profunda | 16.7% (n=10) |
| Total | 100% (n=60) |

Tabla 8. Distribución de pacientes de acuerdo a grado de severidad neutropenia

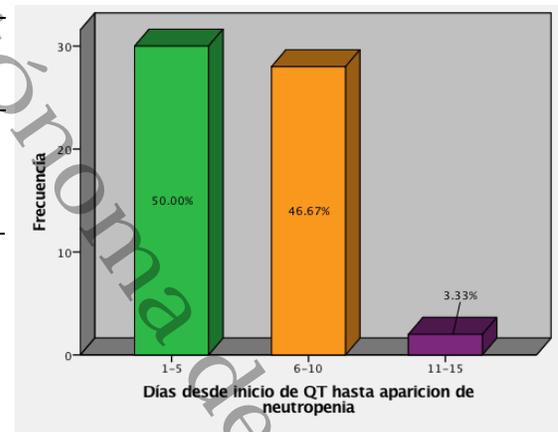


Gráfica 11. Distribución de pacientes de acuerdo a grado de severidad de neutropenia

En el 96.7% de los episodios la neutropenia apareció en los primeros 10 días de iniciada la quimioterapia, siendo el 50% dentro de los primeros 5 días; sólo un 3.3% presentó neutropenia > 10 días de iniciada la quimioterapia.

| Tiempo desde inicio de quimioterapia hasta aparición de neutropenia | Porcentaje |
|---|--------------|
| 1-5 días | 50% (n=30) |
| 6-10 días | 46.7% (n=28) |
| 11-15 días | 3.3% (n=2) |
| Total | 100% (n=60) |

Tabla 9. Distribución de pacientes de acuerdo a tiempo desde inicio de QT hasta aparición de neutropenia



Gráfica 12. Distribución de pacientes de acuerdo a tiempo desde inicio de QT hasta aparición de neutropenia

Otro punto importante a evaluar es la duración de la neutropenia, ya que como vimos, entre más prolongada sea, aumenta el riesgo de mortalidad. El

38.3% de los episodios tuvo una duración de 6-10 días; en segundo lugar un 35% con una duración de 11-15 días y una minoría, en un 5%, duración > 20 días.

| Duración de neutropenia | Porcentaje |
|-------------------------|--------------|
| 1-5 días | 6.7% (n=4) |
| 6-10 días | 38.3% (n=23) |
| 11-15 días | 35% (n=21) |
| 15-20 días | 15% (n=9) |
| >20 días | 5% (n=3) |
| Total | 100% (n=60) |

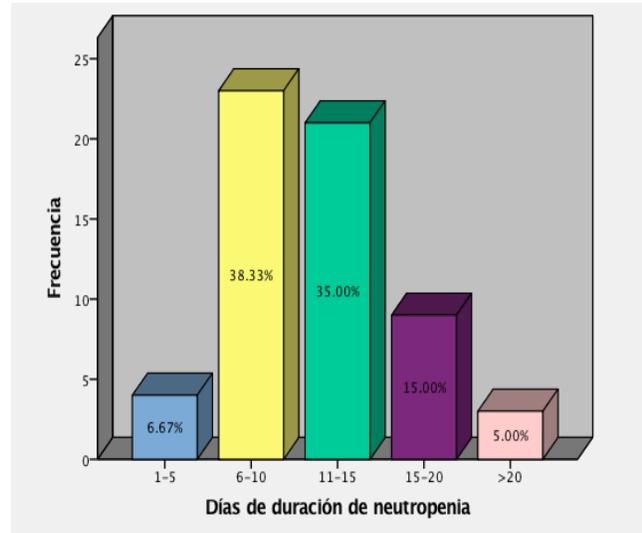
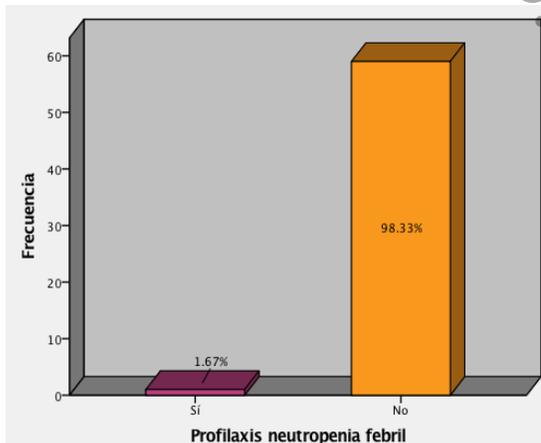


Tabla 10. Distribución de pacientes de acuerdo a duración de neutropenia

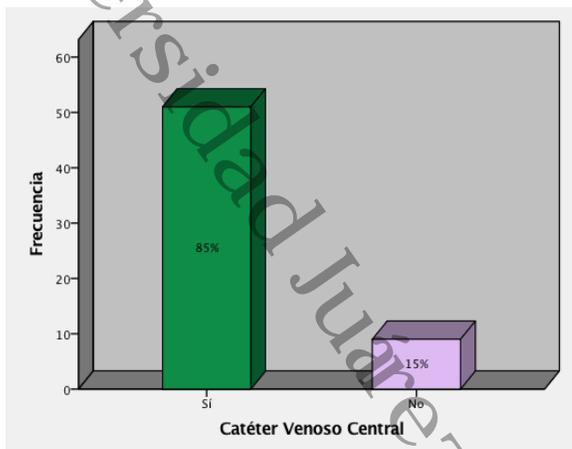
Gráfica 13. Distribución de pacientes de acuerdo a duración de neutropenia

En cuanto a la profilaxis antimicrobiana, se observó que el 98.3% (n= 59) de los pacientes no recibió antibioticoterapia previo al inicio de fiebre.



Gráfica 14. Distribución de pacientes de acuerdo a profilaxis antimicrobiana

El 85% (n=51) de los pacientes tenía colocado un dispositivo de acceso venoso central, para administración de fármacos, soluciones intravenosas, toma de muestras, transfusión de hemoderivados, mientras que al resto, 15% (n=9), se le administró por vía periférica.



Gráfica 15. Distribución de pacientes de acuerdo a vía de acceso venoso.

En el 61.7 % de los casos los episodios fueron por bacteriemia primaria y 38.3% secundaria a foco infeccioso; de éstos el 38.5% fue pulmonar así como asociado a catéter venoso central en el mismo porcentaje.

| Foco infeccioso | Porcentaje |
|------------------------|--------------|
| Pulmonar | 30.4% (n= 7) |
| Urinario | 8.7% (n=2) |
| Piel y Tejidos blandos | 4.3% (n=1) |
| CVC | 43.5% (n=10) |
| Pulmonar y CVC | 4.4% (n=1) |
| Otro | 8.7% (n=2) |
| Total | 100% (n=23) |

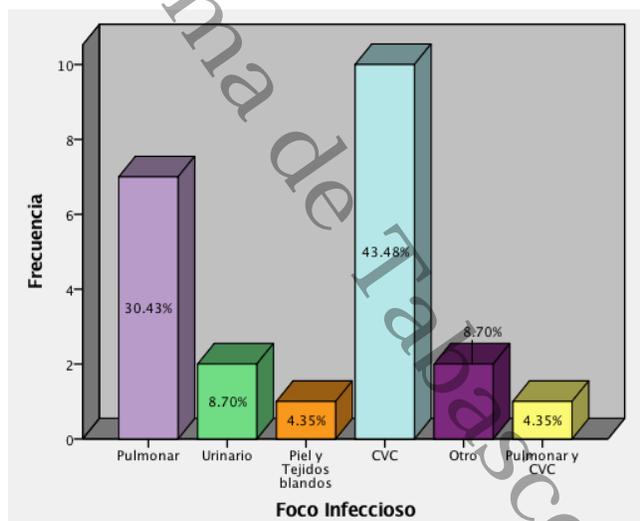


Tabla 11. Distribución de pacientes de acuerdo a foco infeccioso aislado

Gráfica 16. Distribución de pacientes de acuerdo a foco infeccioso aislado

En cuanto a los gérmenes hallados, en el 60 % de los episodios se aisló cocos gram positivos, siendo el 41.7% por *Staphylococcus coagulasa negativo* y el 13.3%, *Staphylococcus aureus*; el 38.3% restante fue por bacilos gram negativos, siendo el 13.3% por *Escherichia coli*, 11.7% por *Klebsiella sp.*, 6.7% por *Pseudomonas aeruginosa* y 3.3% por *Klebsiella cloacae* (previamente *Enterobacter cloacae*).

| Bacteria aislada | Porcentaje |
|-----------------------------|--------------|
| <i>S.aureus</i> | 13.3% (n=8) |
| <i>S.coagulasa negativo</i> | 41.7% (n=25) |
| <i>E.coli</i> | 13.3% (n=8) |
| <i>Klebsiella sp</i> | 11.7% (n=7) |
| <i>Pseudomonas</i> | 6.7% (n=4) |
| <i>Klebsiella cloacae</i> | 3.3% (n=2) |
| <i>Enterococcus</i> | 1.7% (n=1) |
| <i>Aeromona</i> | 3.3% (n=2) |
| <i>Streptococcus</i> | 3.3% (n=2) |
| <i>Bacillus cereus</i> | 1.7% (n=1) |
| Total | 100% (n=60) |

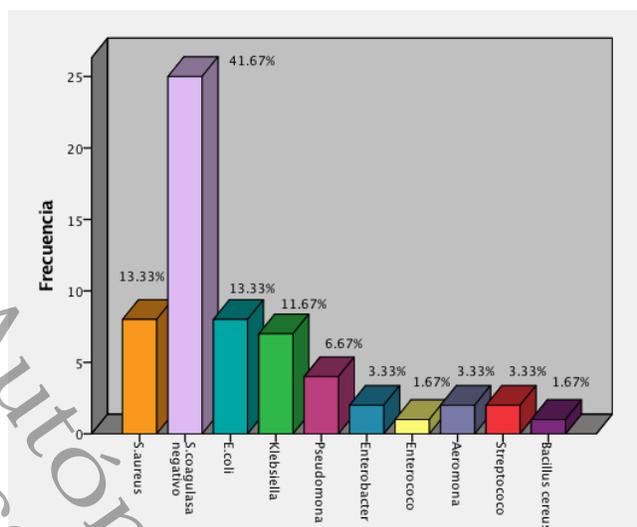


Tabla 12. Tipo de bacterias aisladas

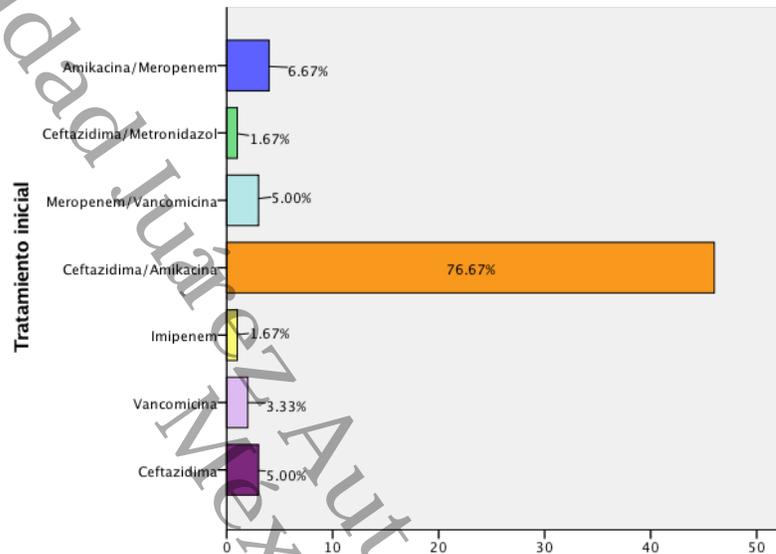
Gráfica 17. Tipo de bacterias aisladas

Como terapia anticipada se utilizó doble esquema antimicrobiano en el 90.1% de los episodios. Se indicó Ceftazidima/Amikacina en el 76.7% de los casos, Meropenem/Amikacina en el 6.7 % de los casos y Meropenem/Vancomicina en el 5% de los episodios de forma inicial.

| Esquema antimicrobiano inicial | Porcentaje |
|--------------------------------|------------|
| Ceftazidima | 5% (n=3) |
| Vancomicina | 3.3% (n=2) |
| Imipenem | 1.7% (n=1) |

| | |
|--------------------------|--------------|
| Ceftazidima/Amikacina | 76.7% (n=46) |
| Meropenem/Vancomicina | 5% (n=3) |
| Ceftazidima/Metronidazol | 1.7% (n=1) |
| Amkacina /Meropenem | 6.7% (n=4) |
| Total | 100% (n=60) |

Tabla 13. Distribución de pacientes de acuerdo a esquema antimicrobiano inicial.



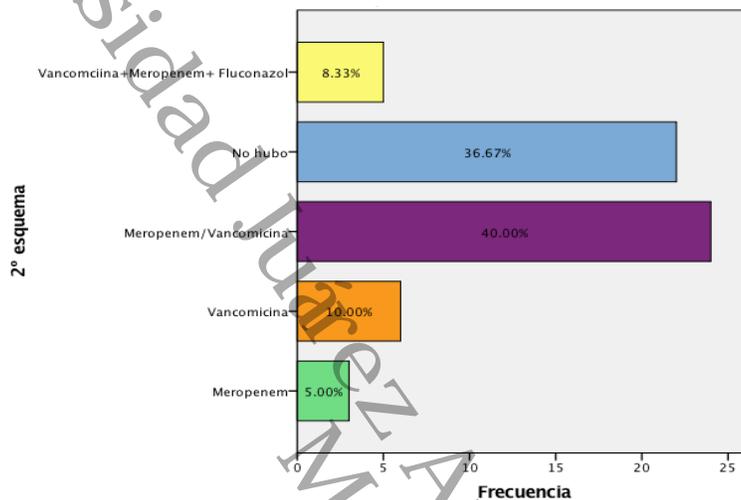
Gráfica 18. Distribución de pacientes de acuerdo a esquema antimicrobiano inicial.

En el 63.33% de los episodios se realizó cambio a un segundo esquema de antibióticos, ya fuera como reajuste, dirigido hacia bacteria aislada en hemocultivo o por falta de mejoría clínica: persistencia de la fiebre, inestabilidad hemodinámica. En el 40% de los episodios se indicó Meropenem/Vancomicina, en segundo lugar monoterapia con Vancomicina y en el 36.7% de los episodios no hubo cambio de esquema, continuándose el indicado inicialmente.

| Segundo esquema antimicrobiano | Porcentaje |
|--------------------------------|------------|
| Meropenem | 5% (n=3) |
| Vancomicina | 10% (n=6) |

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| Meropenem/Vancomicina | 40% (n=24) |
| No hubo | 36.7% (n=22) |
| Vancomicina+Meropenem+ Fluconazol | 8.3% (n=5) |
| Total | 100% (n=60) |

Tabla 14. Distribución de pacientes de acuerdo a segundo esquema antimicrobiano



Gráfica 19. Distribución de pacientes de acuerdo a segundo esquema antimicrobiano

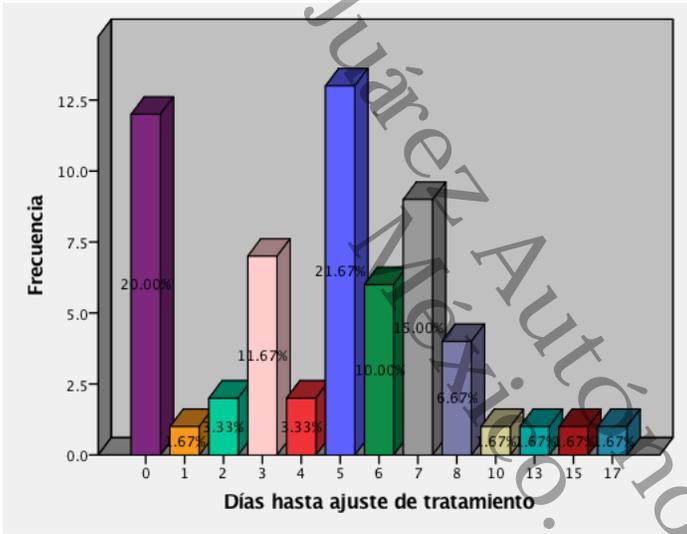
En la mayoría de los casos, el escalamiento de antibiótico se realizó al 5º día, en el 21.7% de los casos, en segundo lugar se realizó al 7º día en el 15% de los episodios.

| Intervalo desde inicio de antibioticoterapia inicial hasta ajuste. | Porcentaje |
|--|--------------|
| 0 días | 20% (n=12) |
| 1 día | 1.7% (n=1) |
| 2 días | 3.3% (n=2) |
| 3 días | 11.7% (n=7) |
| 4 días | 3.3% (n=2) |
| 5 días | 21.7% (n=13) |

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

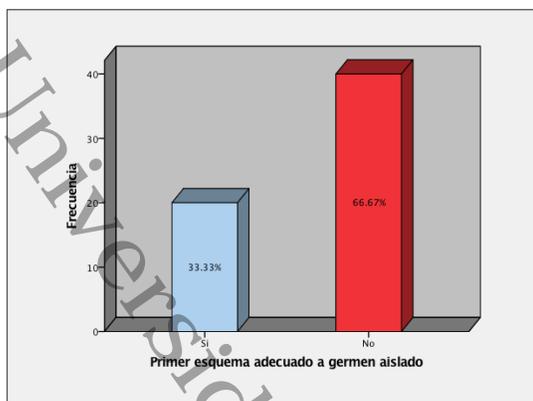
| | |
|---------|-------------|
| 6 días | 10% (n=6) |
| 7 días | 15% (n=9) |
| 8 días | 6.7% (n=4) |
| 10 días | 1.7% (n=1) |
| 13 días | 1.7% (n=1) |
| 15 días | 1.7% (n=1) |
| 17 días | 1.7% (n=1) |
| Total | 100% (n=60) |

Tabla 15. Intervalo de ajuste de tratamiento



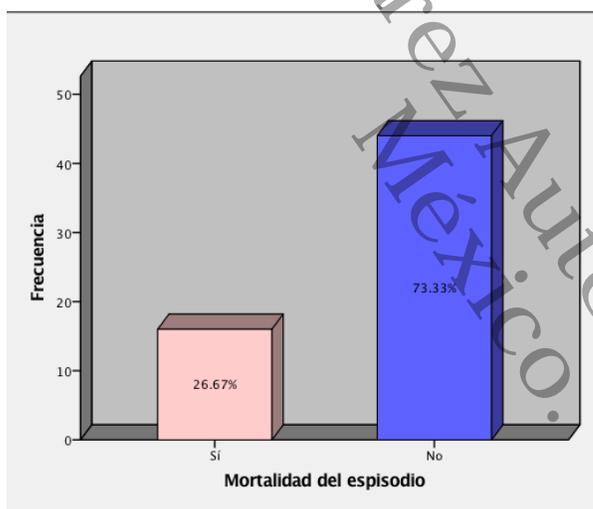
Gráfica 20. Intervalo de ajuste de tratamiento

Encontramos que en sólo el 33.4% (n=20) de los episodios el primer esquema instaurado fue adecuado a la bacteria aislada.



Gráfica 21. Primer esquema adecuado a germen aislado

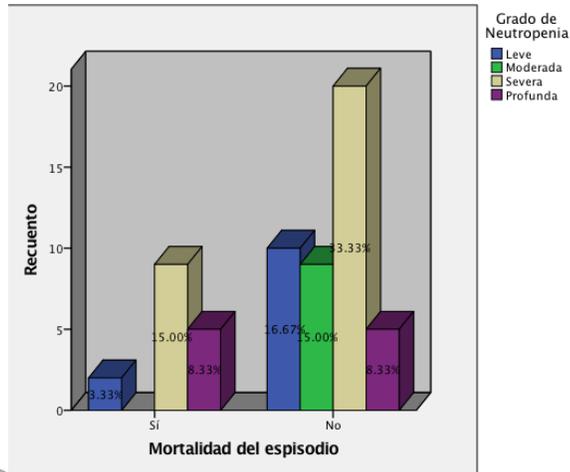
Evaluando la mortalidad de los episodios , el 73.33% (n=44) seguía vivo a los 30 días posteriores a su egreso, mientras que el 26.67% (n=16) falleció durante su internamiento o fue egresado por máximo beneficio.



Gráfica 22. Mortalidad del episodio

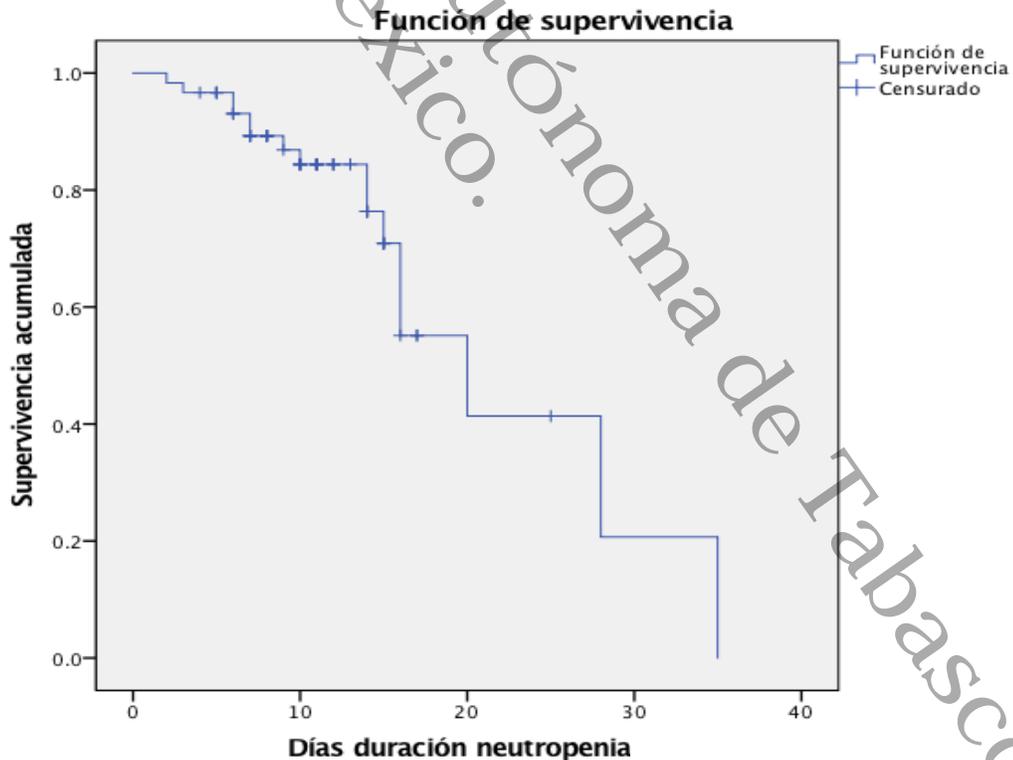
Así mismo, de acuerdo a los grados de severidad de la neutropenia, se encontró que la mayoría de los fallecimientos fueron en los episodios en que la neutropenia fue severa (n=9)

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco



Gráfica 23. Mortalidad del episodio de acuerdo a grado de neutropenia

Se observó que la mediana de supervivencia de los pacientes fue de 20 días, por lo que en aquellos pacientes con neutropenia más severa y de duración prolongada aumenta el riesgo de mortalidad.



Gráfica 24. Gráfica de supervivencia de los episodios de acuerdo a duración de la neutropenia.

Evaluando la susceptibilidad bacteriana, encontramos que en lo que a los cocos gram positivos se refiere, el 87.5% de los *S.aureus* fueron metilcilino sensibles, así mismo a eritromicina con el mismo porcentaje; sólo un 62.5% fue sensible a TMP/SMZ y Clindamicina; el 100% de los aislamientos fue sensible a drogas como Vancomicina, Daptomicina y Linezolid, así como a aminoglucósidos como Amikacina.

En cambio, en el grupo de *staphylococcus coagulasa negativo*, del cual se tuvo el mayor número de aislamientos, sólo el 21.7% fue metilcilino sensible, 10% sensible a TMP/SMZ y 12% a eritromicina; el 100% fueron sensibles a Vancimicina, Linezolid y Daptomicina.

| Cocos gram positivos | OXA | TMP SMZ | ERI | LVX | AMK | VAN | RIF | CLI | LNZ | DAP |
|-------------------------------------|-------|---------|-------|-----|------|------|-------|-------|------|------|
| <i>S. aureus</i> (n=8) | 87.5% | 62.5% | 87.5% | 75% | 100% | 100% | 62.5% | 62.5% | 100% | 100% |
| <i>S. coagulasa negativo</i> (n=25) | 21.7% | 10% | 12% | 60% | 100% | 100% | 45% | 20% | 100% | 100% |

Tabla 16. Susceptibilidad antimicrobiana de estafilococos

Sólo hubo un reporte de *Enterococcus*, el cual fue sensible a todos los fármacos.

| Cocos Gram Positivos | PEN | AMP | CIP | LNZ | DAP | VAN | TEICO |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|
| <i>Enterococcus</i> (n=1) | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Tabla 17. Susceptibilidad antimicrobiana de enterococos

De los aislamientos documentados por bacterias gram negativas, se encontró que la más común fue *E. coli*, siendo el 100% de los casos sensible a Ceftazidima y Amikacina, fármacos utilizados como esquema anticipado; igualmente hubo 100% de sensibilidad a carbapenémicos . Sólo el 37.5% fue sensible a Ciprofloxacino.

En 2º lugar de frecuencia se encontró *K. pneumoniae*, la cual fue sensible en un 85.7% a Amikacina, sólo un 33.3% fue sensible a Ceftazidima , mientras que el 43% fue sensible a Ciprofloxacino. En cuanto a los carbapenémicos, el 85.1% fue sensible a Imipenem y 71.4% a Meropenem.

Se encontraron dos casos de *K. Cloacae* (previamente *Enterobacter cloacae*) los cuales fueron sensibles en el 100% a Amikacina, así como Imipenem y Meropenem.

| Bacterias Gramnegativas | AMK | CAZ | CEP | PIP TAZ | COL | CIP | IMI | MER | ERT |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|------------|------|-------|-------|-------|-------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=7) | 85.7% | 33.3% | 57.7% | 71.4% | 100% | 42.9% | 85.1% | 71.4% | 57.1% |

| | | | | | | | | | |
|------------------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
| <i>Escherichia Coli</i> (n=8) | 100% | 100% | 25% | 62.5% | 62.5% | 37.5% | 100% | 100% | 100% |
| <i>Klebsiella Cloacae</i> (n=2) | 100% | 50% | ----- | 50% | 100% | 50% | 100% | 100% | 50% |

Tabla 18. Susceptibilidad antimicrobiana de bacilos gram negativos

Sólo se encontraron 4 casos de *Pseudomonas aeruginosa*, en los cuales el 100% fue sensible a fármacos como Amikacina, Ceftazidima, Cefepine , Meropenem, incluso Ciprofloxacino.

| Bacilos gram negativos no fermentadores | AMK | GAZ | CEP | CIP | IMI | MER | COL |
|---|-------|------|------|------|-------|-------|-------|
| <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> (n=4) | 100% | 100% | 100% | 100% | ----- | 100% | 100% |
| <i>Aeromonas</i> (n=2) | ----- | 100% | 100% | 100% | ----- | ----- | ----- |

Tabla 19. Susceptibilidad antimicrobiana de bacilos gram negativos no fermentadores

En el análisis estadístico para evaluar factores asociados a mortalidad, se encontró significancia estadística en la presencia de neutropenia profunda, con un riesgo 4.5 veces mayor con un valor de p 0.048, así mismo otro factor asociado fue un MASCC score alto, con un riesgo 2.7 veces mayor, p 0.000; el resto de los factores evaluados no mostró asociación estadísticamente significativa.

Tabla 20. Factores de riesgo para mortalidad

| Factor de riesgo | Riesgo | Mínimo-Máximo (IC 95%) | p |
|-------------------------|---------------|-------------------------------|----------|
| Neutropenia profunda | 4.545 | 1.041-19.847 | 0.048 |
| Leucemia | 0.385 | 0.089-1.665 | 0.23 |
| Linfoma | 2.6 | 0.601-11.256 | 0.23 |
| MASCC < 21 pts | 3.667 | 2.256-5.940 | 0.000 |
| Uso de Citarabina | 1.025 | 0.565-5.89 | 0.38 |

Igualmente se evaluaron otros factores de riesgo para infección por *E.coli*, sin embargo no se encontró significancia estadística en ninguna de ellas.

Tabla 21. Factores de Riesgo para infección por *E.coli*

| Variables | Riesgo | Mínimo-Máximo (IC 95%) | p |
|----------------------|---------------|-------------------------------|----------|
| Dx. Leucemia | 1.273 | 0.137-11.796 | 1.000 |
| Dx. Linfoma | 0.786 | 0.085-7.282 | 1.000 |
| MASCC Score | 0.244 | 0.045-1.328 | 0.13 |
| Neutropenia profunda | 0.786 | 0.085-7.282 | 1.000 |
| Uso de Citarabina | 0.926 | 0.209-4.104 | 1.000 |

8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio documentamos 170 episodios de neutropenia febril en pacientes con neoplasia hematológica en el período de 2016-2017; sólo se obtuvieron aislamientos microbiológicos en el 41.8% de los casos, el resto de los episodios febriles pudieron atribuirse a la misma actividad de la enfermedad o por administración de fármacos, hemoderivados. Dichos datos son similares a lo reportado en las guías de tratamiento de la IDSA (30-40%) y en las guías mexicanas (35-40%), además de lo observado en otros hospitales del país, como en el estudio publicado en 2011, por el Centro Médico La Raza (50%).

Sólo en el 84.5% de los hemocultivos con reporte positivo se obtuvo antibiograma debido a la falta de reactivos en el hospital, por lo que la terapia dirigida de estos casos fue de manera empírica (a juicio del médico tratante); así mismo en diversas ocasiones en este período de dos años no fue posible realizar protocolo de neutropenia febril por falta de medios de cultivo (30%).

Los microorganismos mayormente encontrados fueron cocos gram positivos en un 60%, siendo el 41.67% del total de aislamientos por *Staphylococcus coagulasa negativo*, lo cual es similar al estudio realizado en el 2004 en este mismo hospital. Entre las bacterias gramnegativas, *E.coli* fue el germen aislado más frecuente, (13.3%) seguido de *Klebsiella sp.* (11.67%); dicha información es similar a lo encontrado en el 2011 en Centro Médico Nacional La Raza, donde predominó la infección por cocos gram positivos, así como el estudio previo realizado en el 2004 en el hospital Dr Juan Graham Casasús.

Se ha observado disminución de infección por gram negativos en centros hospitalarios donde se utiliza profilaxis con Ciprofloxacino, sin embargo esta medida en nuestro medio no es útil, ya que las bacterias gramnegativas que mayormente se aislaron en este hospital (*E.coli* y *Klebsiella sp*) presentaron resistencia a este antibiótico, 62.5% y 57.1% respectivamente, igualmente se observó resistencia para Levofloxacino, aunque en menor porcentaje. Lo anterior contrasta con lo encontrado hace 15 años en este mismo hospital, donde era común el uso de quinolonas en más del 50% de los episodios, probablemente el cese de su prescripción fue debida a los números crecientes de resistencia de gramnegativos y al nulo beneficio del uso de dichos fármacos.

A diferencia de lo encontrado en otros centros del país como en Centro Médico Nacional La Raza, la infección por *Pseudomonas aeruginosa* no fue común en este hospital, sin embargo se encontró un 100% de sensibilidad a los fármacos utilizados de primera línea como Ceftazidima, Amikacina, por lo que estas bacterias probablemente no eran nosocomiales y forman parte de la biota de cada individuo.

En cuanto a los gram positivos, se observó que el 87.5% fue sensible a oxacilina, mientras que sólo un 27.5% de los coagulasa negativos fueron sensibles a este fármaco. Hubo sensibilidad del 100% de ambas bacterias para vancomicina.

El 50% de los casos de infección de CVC se aisló *S.aureus* y 40% *S.coagulasa negativo*, en el 60% de los casos se retiró el dispositivo.

Con base en lo anterior, el esquema inicial de una cefalosporina antipseudomónica (Ceftazidima) más un aminoglucósido recomendado por guías nacionales e internacionales sigue siendo útil en nuestro medio ante la baja resistencia encontrada para estos fármacos, sin embargo por los altos niveles de resistencia para cefepime, sólo se prescribirá si el cultivo lo mostrara susceptible.

Todo lo anterior es aplicable cuando se sospeche o el paciente tenga factores de riesgo para infección por gram negativos (refractoriedad al tratamiento, neutropenia profunda, mucositis, diarrea), sin embargo si la sospecha es que sea secundaria a cocos gram positivos la terapia empírica con Vancomicina como primera línea estaría indicada ante las altas resistencias a metilcilina por los estafilococos.

Comparándolo con el estudio previo realizado hace 15 años en el HRAE Dr. Juan Graham Casasús en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, tenemos que las características generales de los pacientes son similares, encontrándose la mayoría en el mismo grupo etario, pacientes jóvenes (20-29 años), por lo que el diagnóstico más frecuente fue la leucemia linfobástica aguda, sin embargo el esquema de quimioterapia aplicado difiere ya que previamente se utilizaba el esquema de Richard Larson, siendo actualmente HIPER CVAD el de primera línea.

Se encontró que en ambos estudios el inicio de la neutropenia y duración fueron similares (5 y 10 días respectivamente). La mayoría de los episodios cursaron con neutropenia severa.

Los datos hallados sugieren que es necesario reevaluar las estrategias de tratamiento antimicrobiano actuales, así mismo promover la recolección de muestras para cultivos, en especial hemocultivos, así como ampliar la cobertura de los medios de cultivo existentes con lo que se logrará elevar el grado de identificación de los agentes etiológicos en los procesos infecciosos, y de esta manera ofrecer una terapia oportuna para disminuir la mortalidad y los costos para el hospital que esto conlleva.

| Período de estudio | octubre de 2009 - octubre de 2010 | 01.enero.2004 – 30 septiembre 2005 | 01.enero.2016- 21.diciembre.2017 |
|----------------------------|---|---|--|
| Lugar | CMN La Raza | HRAE “ Dr. Juan Graham Casasús” | HRAE “ Dr. Juan Graham Casasús” |
| Diseño del estudio | Prospectivo | Prospectivo Descriptivo Observacional | Retrolectivo Descriptivo Observacional |
| Muestra | 85 casos | 21 casos | 60 casos |
| Grupo etario más frecuente | 31-50 años (49%) | 16-25 años (48%) | 15-24 años (33.3%) |
| Diagnóstico hematológico | LAL (36.5%) LAM (35.3%) TCPH autólogo (10.6%) TCPH alogénico (8.2%) LNH (2.4%) Mieloma múltiple (1.2%) | LLA (71%) LMA (29%) | LAL (71.7%) LAM (13.3%) LNH (10%) LH (5%) |
| Esquema de quimioterapia | Citarabina/Idararrubicina (31.8%) Hiper CVAD (20%) Citarabina/Mitroxantona (11.8%) | <u>LAL:</u> Esquema de Larson: Daurorrubicina, | HIPERCVAD (68.4%) 7+3 (6.7%) R-CHOP (6.7%) |

| | | | |
|---|--|--|--------------------------------------|
| utilizado | Citarabina/Daunorrubicina/Etopósido (3.5%) Condicionamiento para TCPH (18.8%) | Ciclofosfamida, Predisona, L-asparginasa <u>LAM</u> : 7+3; 7+3 + ac. Transretinoico; dosis altas de Citarabina, | Etopósido+Daunorrubicina (6.7%) |
| Días desde inicio de QT hasta neutropenia | ----- | Día +5 Nadir: Día + 11 | Día +5 |
| Duración de neutropenia | ----- | 12 días | 6-10 días (38.33%) |
| Grado de neutropenia | Profunda (62.4%) | Severa Media 336 neutrófilos/ ml | Severa (48.33%) Profunda (16.67%) |
| Uso de profilaxis | No | Sí : 76% (n=19) 53% monoterapia y 47% terapia combinada Quinolonas (30%), cefaloporinas, aminoglucósidos, azoles, dicloxacilina, sulfas | No: 98.33% |
| Esquema de antibiótico utilizado de primera línea | ----- | Aminoglucósidos + Ceftazidima Aminoglucósido + Ceftriaxona Aminoglucósido + | Ceftazidima + Amikacina (76.67%) |

| | | | |
|--|---|--|---|
| | | Cefepime | |
| Esquema de antibióticos de segunda línea | ----- | Glucopéptidos Polienos y azoles Carbapenémicos Clindamicina y sulfas Quinolonas y Metronidazol | Vancomicina + Meropenem (40%) |
| Hemocultivos con resultado positivo | 51% | 52% | 41.8% |
| Bacterias encontradas | <ul style="list-style-type: none"> Cocos gram positivos: S.epidermidis (54.2%), S. aureus (8.3%), Enterococcus faecium (6.3%) Gram negativos: E. coli (12.5%), Klebsiella pneumoniae (6.3%), S. maltophilia (3%), A. baumannii (4.1%), y P. aeruginosa (2.0%) | <ul style="list-style-type: none"> Cocos gram positivos: (84%). S.aureus, S. coagulasa negativo y Enterococcus. Gram negativos: Morganella morgagni, P.aeruginosa, E.cloacae. E.coli | <ul style="list-style-type: none"> Cocos gram positivos: (60%). S. Coagulasa negativo, S. aureus Bacilos gram negativos: E.coli, Klebsiella |
| Supervivencia | ----- | 84% | 73.7% |

9. CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio muestra una similitud en lo referente al aislamiento microbiológico (41.8%), esto coincide con los reportes de otros centros hematológicos (Gaytán, 2011).

2. También predominaron los cocos gram positivos hasta un 60% siendo los *staphylococcus coagulasa negativo* los más frecuentes, seguido por los *staphylococcus aureus*; por otra parte los así mismo bacilos gram negativos, fueron *E. Coli*, *Klebsiela sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y por *Enterobacter*.

3. Los factores de riesgo para infección por gram negativos en nuestro estudio fueron: la refractariedad al tratamiento oncológico, neutropenia profunda, mucositis, diarrea y para grampositivos el uso de dispositivos intravasculares.

4. El 87.5% de los *S.aureus* fueron metilcilino sensibles, así mismo a eritromicina con el mismo porcentaje; sólo un 62.5% fue sensible a TMP/SMZ y Clindamicina; el 100% de los aislamientos fue sensible a drogas como Vancomicina, Daptomicina y Linezolid, así como a aminoglucósidos como Amikacina.

En cambio, en el grupo de *staphylococcus coagulasa negativo*, sólo el 21.7% fue metilcilino sensible, 10% sensible a TMP/SMZ y 12% a eritromicina; el 100% fueron sensibles a Vancimicina, Linezolid y Daptomicina.

De los aislamientos documentados por bacterias gram negativas, se encontró *E. coli*, sensible a Ceftazidima y Amikacina en el 100% de los casos,

igualmente hubo 100% de sensibilidad a carbapenémicos . Sólo el 37.5% fue sensible a Ciprofloxacino; *Klebsiela sp*, fue sensible en un 85.7% a Amikacina, sólo un 33.3% fue sensible a Ceftazidima , mientras que el 43% fue sensible a Ciprofloxacino. En cuanto a los carbapenémicos, el 85.1% fue sensible a Imipenem y 71.4% a Meropenem.

Se encontraron dos casos de *K. Cloacae* (previamente *Enterobacter cloacae*) los cuales fueron sensibles en el 100% a Amikacina, así como Imipenem y Meropenem.

Sólo se encontró 4 casos de *Pseudomonas aeruginosa*, en los cuales el 100% fue sensible a fármacos como Amikacina, Ceftazidima, Cefepine , Meropenem, incluso Ciprofloxacino.

Se determinó que la profilaxis con Ciprofloxacino, no es útil en nuestro medio por las altas tasas de resistencia encontradas en bacilos gram negativos.

En conclusión, es importante la evaluación del paciente con neoplasia hematológica desde su ingreso a hospitalización, estableciendo claramente los factores de gravedad y aplicando las escalas pronósticas ya comentadas para de esta manera anticipar las posibles complicaciones, y de presentarse éstas, poder determinar de una manera rápida y oportuna la terapia más conveniente para cada uno de ellos.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bergstrom, C. (2018). Management of Patients with Febrile Neutropenia. A Teachable Moment. *JAMA Internal Medicine*, 1-2.
2. Carmona, A., & Jiménez, P. (2015). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 1-11.
3. Chen, K., & Wang, Q. (2017). Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infectious Disease*, 17(59), 20-33.
4. Conn, J. R., & Catchpole, E. M. (2017). Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high risk hematology patients: A single center, retrospective analysis of blood stream infection. *Plos one*, 15-28.
5. Cuervo, S., & Bermúdez, C. (2014). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril post quimioterapia de alto riesgo. 1-116.
6. Demirkaya, M., & Tugcu, D. (2015). Adrenomedullin- A new marker in Febrile Neutropenia: Comparison with CRP and Procalcitonin. *Pediatric Hematology and Oncology*, 1-10.
7. El Haddad, H., & Chaftari, A. M. (2018). Procalcitonin Guiding Antimicrobial Therapy Duration in Febrile Cancer Patients with Documented Infection or Neutropenia. *Scientific Reports*, 8, 50-54.

8. Estacio, O., & Loh, Z. (2018). Limited utility of routine chest x-ray in initial evaluation of neutropenic fever in patients with haematological diseases undergoing chemotherapy. *Internal Medicine Journal*, 20-34.
9. Freifeld, A. G., & Bow, E. J. (2011). Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines*, 1-38.
10. Gaytán, J. (2011). Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gaceta Médica de México*, 325-332.
11. Habip, G. (2017). Antibiotic resistance status and its costs in hematological patients: A two-year analysis. *Caspian J Intern Med*, 100-107.
12. Hawkey, P. (2015). Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization. *Hospital Infection*, 50-75.
13. Horita, N., & Shibata, Y. (2017). Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2-36.
14. Johannesmeyer, H. J. (2017). A retrospective analysis of clinical acuity markers on hospital length of stay in patients with febrile neutropenia. *Journal of Oncology Pharmacy practice*, 0(0), 1-9.
15. Keng, M. K., & Sekeres, M. A. (2013). Febrile Neutropenia in Hematologic Patients. *Curr Hematol Malig Rep*, 20-33.
16. Kimura, S.-i., Gomyo, A., & Hayakawa, J. (2017). Clinical significance of repeat blood cultures during febrile neutropenia in adult acute myeloid

leukaemia patients undergoing intensive chemotherapy. *Infectious Diseases*, 0(0), 1-10.

17. Kleinhendler, E., & Cohen, M. J. (2017). Empiric antibiotic protocols for cancer patients with neutropenia: a single center study of treatment efficacy and mortality in patients with bacteremia. *Antimicrobial agents*, 24-48.
18. Knoebel, P., & W, L. R. (2017). Moxifloxacin versus levofloxacin for antibacterial prophylaxis in acute leukemia patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 0(0), 1-4.
19. Lakshmaiah, K. C., & Malabagi, A. S. (2015). Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients. *Journal of Laboratory Physicians*, 7(2), 45-50.
20. Le Clech, L., & Talarmin, J.-P. (2018). Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infectious Diseases*, 12-24.
21. Lee, S. S., & Fulford, A. E. (2017). Levofloxacin for febrile neutropenia prophylaxis in acute myeloid leukemia patients associated with reduction in hospital admissions. *Supportive Care in Cancer*, 20-27.
22. Llamas, R. (2014). Consejo mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex*, 1-62.
23. Minsoo, K. (2017). Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*, 6-12.

24. Pherwani, N., & Ghayad, J. M. (2015). Outpatient management of febrile neutropenia associated with cancer chemotherapy: Risk stratification and treatment review. *Am J Health-Syst Pharm*, 13-26.
25. Rodríguez, E., & De León, G. (2014). La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. *Biomédica*, 32-42.
26. Rosa, R. G., & Goldani, L. Z. (2014). Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 3799-3803.
27. Rothenbüler, C., & Held, U. (2018). Continuously infused amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive fungal disease in acute myeloid leukaemia. *Hematological Oncology*, 1-10.
28. Taj, M., & Nadeem, M. (2016). Validation of MASCC Score for Risk Stratification in Patients of Hematological Disorders with Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 1-6.
29. Taplitz, R. A., & Kennedy, E. B. (2018). Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy; American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 1-13.
30. Trecarichi, E. M., & Tumbarello, M. (2014). Antimicrobial resistant Gram negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Current Opinion Infectious Diseases*, 27(2), 11-22.

31. Xin-Ping Zhou, X.-J. Y. (2018). Salvage tetracycline in high risk febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a prospective multicenter study. *Leukemia & Lymphoma*, 8-16.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

ANEXOS

| Grupo | Características Clínicas | Complicaciones (%) | Mortalidad (%) |
|-------|---|--------------------|----------------|
| I | Paciente hospitalizado al momento de presentar neutropenia febril (generalmente con neoplasia hematológica y trasplante de médula ósea) | 35 | 9 |
| II | Paciente ambulatorio con comorbilidad (hipotensión, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado no controlado) | 33 | 12 |
| III | Paciente ambulatorio con neoplasia en progresión | 21 | 14 |
| IV | Paciente ambulatorio sin comorbilidad ni neoplasia | 5 | 0 |

Tabla 1. Clasificación Talcott

| Características | Puntuación |
|---|------------|
| Extensión de la enfermedad | 5 |
| Asintomático o síntomas leves | 3 |
| Ausencia de hipotensión | 5 |
| Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 4 |
| Tumor sólido y ausencia de infección fúngica | 4 |
| Ausencia de deshidratación | 3 |
| Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre | 3 |
| Edad < 60 años | 2 |

Tabla 2. Factores de bajo riesgo de complicaciones y mortalidad

| Quimioterapia | Riesgo |
|--|--------|
| BEACOPP (Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona) | > 20% |
| ICE, R-ICE (Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido) | >20% |
| CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona con o sin Rituximab) | 10-20% |
| Hyper CVAD (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona) | >20% |
| ABVD (Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina) | 10-20% |

Tabla 3. Esquemas de quimioterapia y riesgo asociada de neutropenia febril

| Riesgo | Enfermedad o tratamiento |
|------------|---|
| Bajo | Neutropenia esperada < 7 días Regímenes de quimioterapia estándar para tumores sólidos. |
| Intermedio | Neutropenia esperada entre 7-10 días Trasplante autólogo Linfomas Mieloma Múltiple Leucemia linfocítica crónica Administración de análogos de las purinas. |
| Alto | Neutropenia esperada > 10 días Trasplante alogénico Quimioterapia de inducción o consolidación para el tratamiento de leucemia aguda |

Tabla 4. Factores de riesgo

| Bacterias | | Virus | Hongos | Parásitos |
|---------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| Grampositivas | Gramnegativas | | | |
| <i>S.aureus</i> | <i>E.coli</i> | <i>Herpes 1,2,6</i> | <i>Candida</i> | <i>Cryptosporidium</i> |
| <i>S.epidermidis</i> | <i>Klebsiella</i> | <i>Citomegalovirus</i> | <i>Aspergillus</i> | <i>Toxoplasma</i> |
| <i>S. alfa hemolítico</i> | <i>Pseudomonas</i> | <i>Epsitein Barr</i> | <i>Mucor</i> | <i>Giardia lamblia</i> |
| <i>Enterococcus</i> | <i>Serrataia</i> | <i>Varicela Zoster</i> | <i>P.jiroveci</i> | <i>Strongyloides</i> |
| <i>S. pneumoniae</i> | <i>Enterobacter</i> | <i>Hepatitis C</i> | | <i>Trypanosoma</i> |

L.monocytogenes *Acinetobacter* *Rotavirus* *cruzi*
Salmonella
Haemophilus

Tabla 5. Agentes causales más frecuentes en neutropenia febril.

| Órgano o Sistema | Bacterias | Virus | Hongos | Parásitos |
|--------------------|---|--|--|------------------------|
| Cavidad oral | S.alfa hemolítico Anaerobios | Herpes Simple | C. albicans | |
| Esófago | | Herpes Simple CMV | C. albicans | |
| Gastro intestinal | Grampositivos Gramnegativos Enterobacterias Anerobios | CMV Rotavirus | Candida sp | |
| Senos paranasales | Gram Positivos Gramnegativos (no fermentadores) Anaerobios | Virus Sincitial Respiratorio Influenza | Aspergillus Mucor Hialohifomicosis Feohifomicosis | |
| Vías respiratorias | Grampositivos Gramnegativos | CMV Virus Sincitial Respiratorio Influenza Parainfluenza | Aspergillus Mucor Hialohifomicosis Feohifomicosis Coccidioidomicosis | Toxoplasmosis pulmonar |

| | | | | |
|-----------|----------------|----------------|---------------------|----------------|
| Piel | Staphylococcus | Virus Herpes | Candida no albicans | Sarcoptes |
| | Streptococcus | Simple | Aspergillus | scabei |
| | Grampositivos | Virus Varicela | Mucor | |
| | | Zoster | Hialohifomicosis | |
| | | | Feohifomicosis | |
| Vías | Enterococcus | Adenovirus | Candida albicans y | |
| urinarias | Gram negativos | CMV | no albicans | |
| Sistema | Streptococcus | Virus Herpes | Candida | Toxoplasmosis |
| nervioso | Listeria | Simple | Aspergillus | Trupanosoma |
| central | | Virus Varicela | | cruzi |
| | | Zoster | | Amebas de vida |
| | | CMV | | libre |

Tabla 6. Agente causal según foco infeccioso.

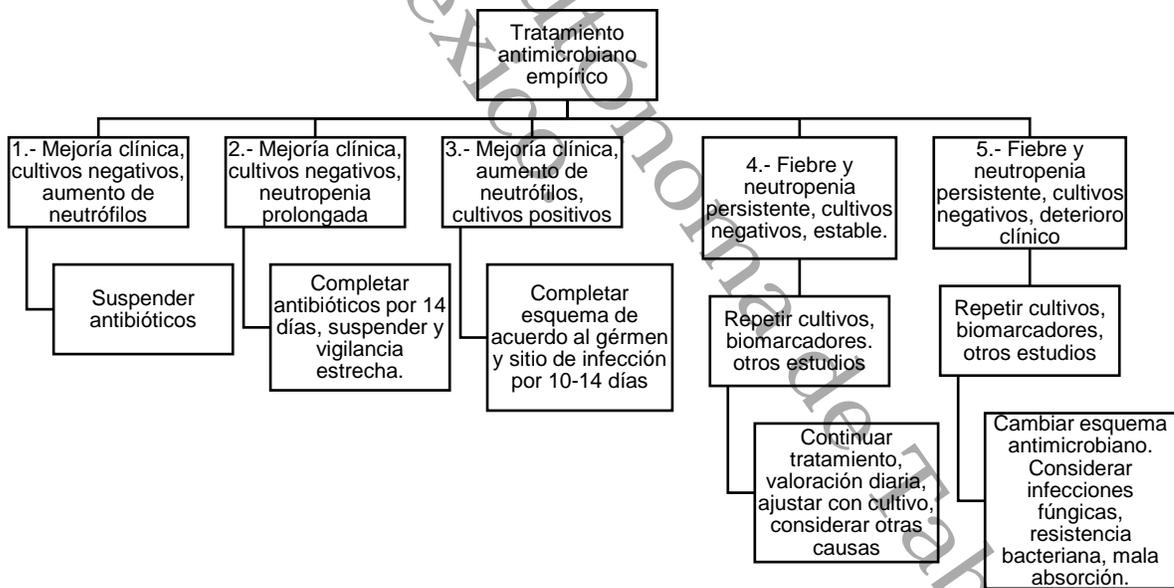


Figura 1 Abordaje del manejo en neutropenia febril