



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE
HIDALGO
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA



PROYECTO TERMINAL

**“PERFIL EPIDEMIOLOGICO EN PACIENTES CON NEOPLASIAS
HEMATOLOGICAS Y NEUTROPENIA FEBRIL EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA”**

PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

ANA SILVIA OLVERA SUAREZ

ASESORES DEL PROYECTO TERMINAL

“M.C. ESP. ARMANDO SINCO ANGELES - ASESOR HOSPITALARIO”

“M.C. ESP. HIPOLITO ROMAN NAVA CHAPA – ASESOR HOSPITALARIO”

**“DRA EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA – ASESOR
UNIVERSITARIO”**

“DR EN C. LUILLI LOPEZ CONTRERAS – ASESOR UNIVERSITARIO”

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2018

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado

“PERFIL MICROBIOLÓGICO EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y NEUTROPENIA FEBRIL EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “MEDICINA INTERNA”, QUE SUSTENTA LA MEDICINA CIRUJANO:

ANA SILVIA OLVERA SUÁREZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
ASESOR UNIVERSITARIO

DR. EN C. LUILLI LÓPEZ CONTRERAS
ASESOR UNIVERSITARIO

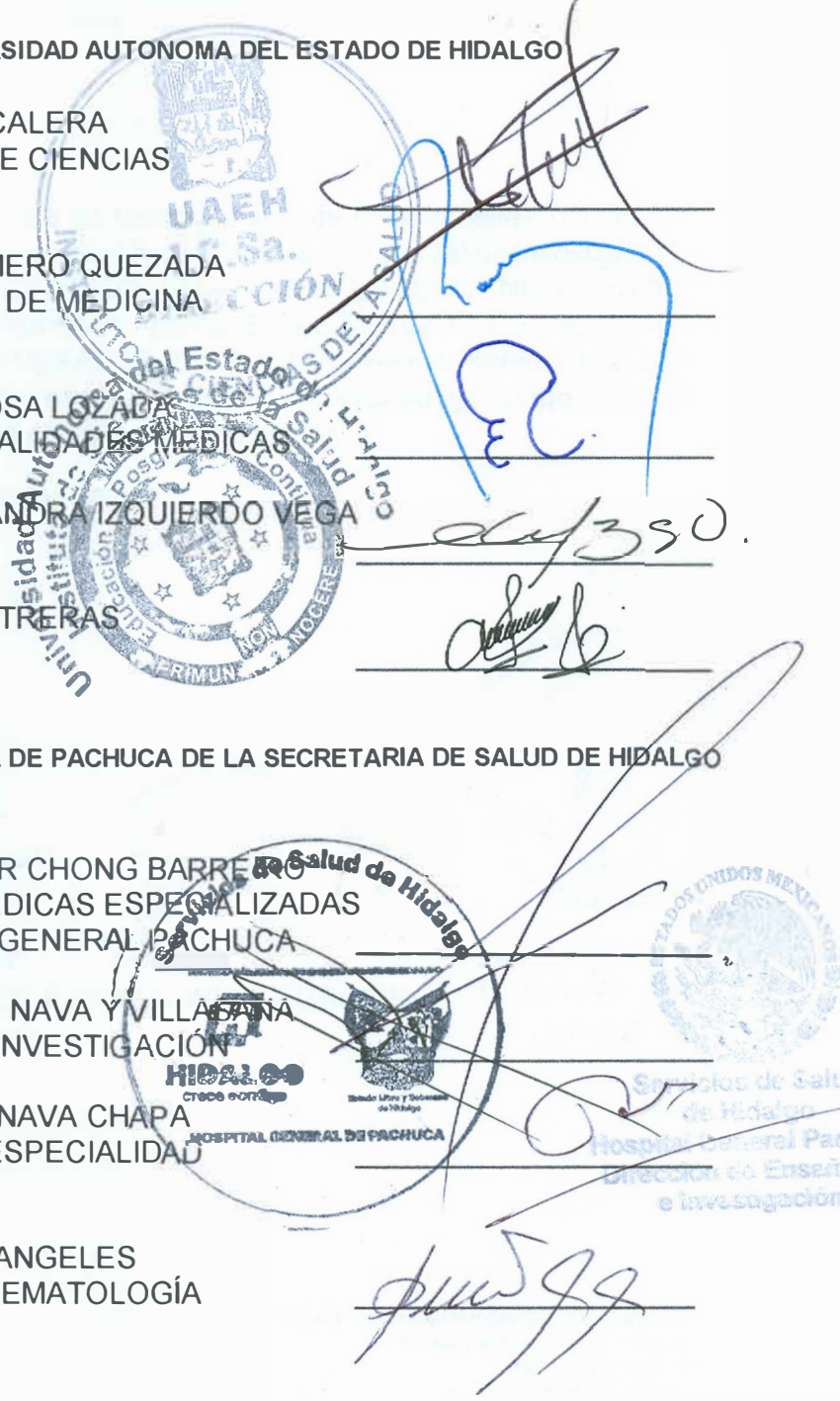
POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARRETO
DIRECTOR DE UNIDADES MÉDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. HIPÓLITO ROMÁN NAVA CHAPA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. ARMANDO SINCO ANGELES
MEDICO ESPECIALISTA DE HEMATOLOGÍA
ASESOR DE TESIS





OFICIO No.EI/ 105

Pachuca.Hgo. 04 de mayo del 2018

M.C. ANA SILVIA OLVERA SUAREZ
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

En atención para que los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital General de Pachuca evaluaran las enmiendas el Protocolo de Investigación titulado: "PERFIL MICROBIÓLOGICO EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y NEUTROPENIA FEBRIL EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA" me permito comunicarle que cumple con las enmiendas solicitadas por lo que **se autoriza su ejecución** y queda registrado con el **No. 2018/023** del libro correspondiente.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DR. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Recibi Notitud
11-06-2018

SMJ



Secretaría de
Salud
Hidalgo crece



"¡Vive una vejez activa y saludable!"

| | |
|--------------------|-------------------------------|
| Dependencia: | Secretaría de Salud |
| U. Administrativa: | Hospital General Pachuca |
| Área Generadora: | Departamento de Investigación |
| No. De Oficio: | 365/2018 |

Pachuca., Hgo, 15 de octubre de 2018

M.C. ANA SILVIA OLVERA SUAREZ
ESPECIALI DADEN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio: "PERFIL MICROBIOLÓGICO EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y NEUTROPENIA FEBRIL EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA" cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de proyecto terminal**.

Al mismo tiempo le informo que deberá dejar una copia del documento impreso en la Dirección de Enseñanza e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DR. SERGIO MUÑOZ JUAREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA



Dr. Hipólito Román Nava Chapa. Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna.

Dr. Armando Sinco Ángeles. Especialista en Hematología y Asesor de Tesis

SMJ/EAR

Agradecimientos

“Cuando bebas agua recuerda la fuente”

Proverbio chino.

A mis padres y hermanos, por el soporte y cariño incondicional durante esta etapa.

A Ioannes, por ayudarme a mantener el rumbo hasta esta meta.

A mis maestros, principalmente al Dr. Armando Sinco Ángeles, por compartirme sus conocimientos y experiencias en el arte de la Medicina.

A mis asesores universitarios y del departamento de Investigación del Hospital General de Pachuca por su paciencia.

A mis compañeros residentes, quienes de una u otra forma impactaron en mí a lo largo de estos 4 años.

Índice General

Contenido

| | |
|---|----|
| Índice de Figuras | 8 |
| Índice de Tablas..... | 9 |
| Abreviaturas..... | 10 |
| Resumen | 11 |
| Abstract..... | 12 |
| 1 Introducción..... | 13 |
| 1.1 Generalidades | 13 |
| 2 Antecedentes del problema..... | 21 |
| 3 Justificación..... | 24 |
| 4 Hipótesis | 25 |
| 5 Objetivos..... | 25 |
| 5.1. Objetivo general | 25 |
| 5.2. Objetivos específicos..... | 25 |
| 6 Métodos | 26 |
| 6.1. Contexto de la investigación..... | 26 |
| 6.2. Diseño de estudio..... | 26 |
| 6.3. Selección de la población | 26 |
| 6.3.1. Criterios de inclusión..... | 26 |
| 6.3.2. Criterios de exclusión..... | 26 |
| 6.4. Marco muestral | 27 |
| 6.4.1. Tamaño de la muestra..... | 27 |
| 6.4.2. Muestreo | 27 |
| 6.5. Definición operacional de variables | 28 |
| 6.5.1. Instrumentos de recolección | 30 |
| 6.6. Criterios éticos..... | 30 |
| 6.7. Análisis estadístico | 30 |
| 7 Resultados..... | 32 |

| | | |
|----|-------------------|----|
| 8 | Discusión..... | 39 |
| 9 | Conclusiones..... | 41 |
| 10 | Bibliografía..... | 42 |
| | Anexos..... | 47 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 1. Aislamientos microbiológicos en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril, Mayo-Agosto 2018, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca..... | 31 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| GRÁFICO 2. Aislamientos microbiológicos en Urocultivos en pacientes con neutropenia febril, Mayo-Agosto 2018, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca..... | 32 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| GRÁFICO 3. Aislamientos microbiológicos en cultivos de expectoración en pacientes con neutropenia febril, Mayo-Agosto 2018, servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca..... | 33 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 4. Tipo de microorganismos aislados de forma global en pacientes con neutropenia febril, Mayo-Agosto 2018, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca..... | 35 |
|---|----|

Índice de Tablas

Tabla 1. Características de la población de estudio, Mayo-Agosto 2018, servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca.....30

Tabla 2. Aislamientos microbiológicos y su reporte de antibiograma de pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas, Mayo-Junio 2018, servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca.....34

Abreviaturas

| | |
|-------|---|
| NF | Neutropenia Febril |
| MASCC | Multinational Association for Supportive Care in Cancer |
| IDSA | Infectious Diseases Society of America |
| MRSA | <i>S. aureus</i> meticilino resistente |
| MDR | Multidrogorresistente |

Resumen

Los pacientes con neoplasias hematológicas incluyendo leucemias, linfomas y mielomas son los principales afectados por neutropenia severa. La neutropenia se define como una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 500 /mcl o un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) menor de 1,000 neutrófilos/mcl con la predicción de que disminuirán a ≤ 500 neutrófilos/mcl en las siguientes 48 h. La neutropenia puede progresar a neutropenia febril; es decir, cuando la temperatura asciende a ≥ 38.3 °C tomada de manera oral, o a una temperatura ≥ 38.0 °C que dure por un período de 1 hora. Entre el 30 y el 60% de los pacientes neutropénicos que tienen fiebre también cursan con una infección establecida u oculta. Las bacterias gram positivas causan del 45 al 70% de las infecciones documentadas y la mayor parte son bacteriemias. Las guías internacionales emiten recomendaciones de antibióticos de acuerdo a dichos hallazgos, sin embargo, la epidemiología local es de suma importancia al momento de tomar decisiones terapéuticas. En el presente estudio transversal retrolectivo se busca determinar la proporción de microorganismos gram positivos y gram negativos aislados en hemocultivos, urocultivos y cultivos de expectoración de pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril hospitalizados en el área de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, Hidalgo, así como la sensibilidad antimicrobiana de los mismos.

Palabras clave: fiebre, neutropenia, neoplasias hematológicas, sensibilidad antimicrobiana

Abstract

Patients with hematologic malignancies include leukemias, lymphomas and myelomas are the most affected by severe neutropenia. Neutropenia is defined as an absolute count of neutrophils less than 500 / mcl or an absolute count of neutrophils (CAN) less than 1,000 neutrophils / mcl and a prediction of decreasing to ≤ 500 neutrophils / mcl in the following 48 h. Neutropenia may progress to febrile neutropenia; that is, when the temperature rises to ≥ 38.3 °C taken orally, or at a temperature ≥ 38.0 °C that lasts for a period of 1 hour. Between 30 and 60% of neutropenic patients who have fever also have an established or hidden infection. Gram-positive bacteria cause 45 to 70% of documented infections and most of this are bacteremia. The international guidelines issue antibiotic recommendations according to these findings, however, local epidemiology is imperative when making therapeutic decisions. In the present cross-sectional study, the aim is to determine the proportion of gram-positive and gram- negative microorganisms in blood cultures, urocultures and expectoration cultures of patients with hematological malignancies and febrile neutropenia hospitalized in the area of Internal Medicine as well as their antimicrobial sensitivity.

Key words: fever, neutropenia, hematological malignancies, antimicrobial sensitivity.

1 Introducción

1.1 Generalidades

Los neutrófilos son células fagocíticas con núcleo lobulado que forman parte de la primera línea de defensa del organismo. Se llaman neutrófilos porque no se tiñen con colorantes ácidos o básicos. Los neutrófilos se forman por hematopoyesis en la médula ósea, donde maduran y producen enzimas y proteínas antimicrobianas, las cuales son almacenadas en diferentes gránulos. Después de salir de la médula ósea, circulan por el torrente sanguíneo durante 7-10 h antes de migrar a los tejidos. Morfológicamente, se caracterizan por presentar un núcleo con cromatina compacta y segmentada de 2-5 lóbulos. El núcleo de los neutrófilos inmaduros no está segmentado y se observa como una sola banda. Su citoplasma contiene abundantes gránulos finos de color púrpura (cuando se tiñen con colorante de Giemsa) que contienen abundantes enzimas líticas. Los neutrófilos normalmente se encuentran en la circulación sanguínea, pero cuando se produce un daño o una infección, migran al sitio de la inflamación dirigidos por señales químicas como la interleucina 8 (IL-8), en un proceso llamado quimiotaxis. Al ser células fagocíticas profesionales, los neutrófilos tienen una gran variedad de receptores que les permiten reconocer microorganismos opsonizados y no opsonizados y facilitar su captación¹.

Cameron D.² reporta los hallazgos de estudios realizados en 1966, en donde se describió por primera vez la asociación cuantitativa entre el recuento de leucocitos y la incidencia de infección en un estudio de leucemia aguda que demostró que el riesgo y el tipo de infección están relacionados con la gravedad y la duración de la granulocitopenia así como algunos factores específicos. El interés en la neutropenia febril en pacientes oncológicos comenzó en los años sesenta y principios de los setenta, cuando surgieron evidencias de que el uso temprano de antibióticos reducía las muertes resultantes de la infección. A pesar de recomendaciones específicas, la neutropenia febril todavía se asocia con una alta morbilidad y costos elevados. Las condiciones subyacentes asociadas con neutropenia febril hacen que los pacientes sean más vulnerables³.

Factores de riesgo

Se han identificado ciertos factores de riesgo para la presentación de neutropenia febril entre los que destaca el tipo de quimioterapia; sin embargo, otros factores han sido estudiados, por ejemplo, el papel de la monocitopenia (medida en los días 6-8) se ha estudiado ampliamente, y se documentó que incluso un recuento de monocitos basales <150 / ml es un predictor independiente de fiebre neutropénica. La anemia de presentación temprana y en general, una caída temprana de todos los recuentos de células hematopoyéticas después de la quimioterapia se han encontrado en otros estudios como posibles predictores independientes de NF⁴.

Clasificación de riesgo

Para iniciar el manejo de pacientes con neutropenia febril es necesario estratificar su riesgo de complicaciones graves al adquirir un proceso infeccioso. Para esto se han utilizado algunas escalas; el instrumento más ampliamente utilizado es el sistema de puntuación de la "Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (MASCC)⁵. Esta escala incluye como parámetros a evaluar la carga de la enfermedad (síntomas clínicos leves o moderados en la presentación), ausencia de hipotensión, ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, presencia de tumor sólido, o en pacientes con neoplasias hematológicas ausencia de infección fúngica previa, ausencia de deshidratación; y edad menos de 60 años. Un paciente con un puntaje MASCC > 21 se considera de "bajo riesgo" con valor predictivo positivo y negativo del 91% y 36%, respectivamente. Estos pacientes pueden tratarse con antibióticos orales. La guía para manejo de neutropenia febril de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) amplía los criterios clínicos y considera de bajo riesgo a pacientes en quienes se espera que la duración de la neutropenia sea menor a 7 días y que no tienen comorbilidades o evidencia de disfunción hepática o renal significativa. Del mismo modo, los pacientes de alto riesgo son aquellos en los que se espera que la neutropenia dure más de 7 días, y aquellos con falla renal o hepática significativa, independientemente de la duración de la neutropenia y los que tienen un puntaje de la escala MASCC menor a 21⁶. Adicionalmente se ha encontrado que el único componente de los signos vitales como predictor de mal pronóstico es la taquipnea

(frecuencia respiratoria > 24 / min), ya que predice incluso la evolución a un estado de choque séptico⁷. Hablando de grupos específicos; en pacientes con linfoma no Hodgkin la historia de infección reciente, edad avanzada e hipoalbuminemia se encontraron como predictores de alto riesgo⁸.

Microbiología y terapéutica

El pronóstico de los pacientes con infección severa depende de su manejo inicial; es decir, del tratamiento antimicrobiano recibido en el servicio de urgencias según la orientación obtenida por el puntaje de la escala MASCC y la sospecha etiológica⁹. Se ha documentado que por cada hora de retraso en el tratamiento de los pacientes, se genera un aumento de 8 horas extras de estancia hospitalaria¹⁰.

El manejo de NF varía de acuerdo con cada institución de salud, de tal manera que establecer pautas de atención basadas en el índice MASCC permitiría a los pacientes beneficiarse de tratamiento, reducir la variación de la conducta en la atención proporcionada, optimizar la toma de decisiones y, por lo tanto, mejorar la calidad de la atención y resultados del tratamiento¹¹, ya que se ha observado cierta inclinación hacia uso de glicopeptidos indiscriminadamente, como lo muestra un estudio realizado en un departamento de urgencias de los Estados Unidos, donde 17% de los pacientes que recibieron antibióticos intravenosos fueron tratados con vancomicina sin apoyo de la guía, aumentando el riesgo innecesario de bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina¹².

Desafortunadamente, la infección sólo es documentada en una minoría de los casos. Los porcentajes de los hallazgos respecto al sitio de infección son: fiebre de origen desconocido del 50 al 60%; infección documentada microbiológicamente (frecuentemente bacteriemia) del 10 al 20%; infección clínicamente documentada (por ejemplo, tiflitis o celulitis sin aislamiento de cualquier patógeno) del 20 al 30%¹³. El aislamiento bacteriano y los patrones de resistencia local son decisivamente importantes para determinar la terapia antimicrobiana inicial previo al resultado de cultivos, anticipando que la cobertura para

Staphylococcus meticilino resistente (MRSA) o bacterias Gram-negativas resistentes puede ser necesaria, dado que el espectro bacteriano de pacientes con NF ha cambiado de Gram negativos en 1970 a organismos Gram-positivos a mediados de 1980, esto relacionado con el uso de profilaxis antibacteriana con fluoroquinolona y el uso de catéteres permanentes⁶. Actualmente, las especies más comúnmente aisladas según los informes de la IDSA son Gram-positivos: estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* (incluidas las cepas resistentes a la meticilina), *Enterococcus spp.* (incluidas las cepas resistentes a la vancomicina), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. Entre los Gram-negativos se encuentran algunos resistentes a los fármacos antimicrobianos como: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, y *Stenotrophomonas maltophilia*¹⁴.

Zuckermann *et al*¹⁵ llevaron a cabo investigaciones microbianas de los pacientes con NF en Brasil, las cuales revelaron que los agentes causales incluyen bacterias (43,5%) y hongos (5,7-6,1%). En el período 2001-2003, estos últimos autores observaron el 52,8% y el 47,2% de prevalencia de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas respectivamente. La bacteria Gram-negativa predominante fue *Pseudomonas aeruginosa*, incluidos en los aislamientos con resistencia a múltiples fármacos, la especie de *Staphylococcus* resistente a la oxacilina fue la bacteria Gram-positiva más aislada.

En México existe poca información publicada acerca de la etiología microbiológica de la neutropenia febril; en 2011 Gaytán-Martínez demostró un predominio de infecciones por gramnegativos, con alta frecuencia de resistencia a quinolonas (40%)¹⁶. Esta variación en las tendencias a nivel mundial y local puede ser atribuida a diversas variables como la evolución de los tratamientos quimioterápicos, el creciente uso de catéteres venosos centrales y tratamientos inmunológicos, mayor número de pacientes post-trasplantados, comorbilidades más prevalentes en pacientes oncológicos, uso de factor estimulante de colonias, gérmenes emergentes con diverso patrón de resistencia, desarrollo de nuevos antimicrobianos, entre otros^{17,18}. Afortunadamente este cambio ha ido de la mano con mejores técnicas microbiológicas para detectar patógenos y sus respectivos patrones de susceptibilidad a través de hemocultivos más sensibles y antibiogramas más explícitos, una

mayor comprensión de los mecanismos de resistencia y la introducción de nuevos y más potentes antimicrobianos.

Incluso se han detectado factores de riesgo para desarrollo de resistencia bacteriana; en particular, la edad y la presencia de un catéter venoso central se asoció con bacteremia por grampositivos multidrogosresistentes (MDR), mientras que la neutropenia prolongada se asoció con bacteremia por gramnegativos MDR¹⁹, principalmente *Escherichia coli*²⁰. Otro estudio reporta la prevalencia de *E. Coli* con el 33% de sensibilidad a ceftazidima y el 86% a amikacina. En este mismo ensayo Piperacilina / Tazobactam mostró más del 80% de cobertura para los tres bacilos gramnegativos mas frecuentes junto con estafilococos²¹. En una serie de casos el tracto respiratorio se reportó como el primer sitio de infección en estos pacientes con neutropenia febril, los microorganismos más comúnmente aislados fueron *Pseudomonas sp.* y *E. coli*. Un perfil microbiológico único observado en el estudio fue la presencia de tuberculosis en dos casos, lo cual no había sido reportado anteriormente en la literatura²².

Aunque algunas publicaciones han demostrado preocupación en relación a una tendencia de aumento de la resistencia a la meticilina entre los aislamientos de *Staphylococcus coagulasa* negativos en NF, un estudio realizado en Brasil sugiere una baja virulencia de estos microorganismos, incluso en el contexto de una alta prevalencia de resistencia a la meticilina y la omisión de un glucopéptido como parte del tratamiento profiláctico inicial²³.

La terapia profiláctica se ha recomendado en pacientes con una duración esperada de neutropenia por más de 7 días. Se sugiere utilizar levofloxacino ya que cuenta con cierta actividad contra microorganismos grampositivos, incluido el estreptococo. El uso de levofloxacino en pacientes con riesgo de neutropenia mayor a 7 días se ha asociado con reducción en infecciones bacterianas clínicamente significativas¹⁴. En pacientes con riesgo bajo de complicaciones infecciosas (lo cual incluye la mayor parte de los pacientes con tumores sólidos), el beneficio de los antibióticos profilácticos es la reducción de la fiebre,

más que de los procesos infecciosos. En pacientes en quienes la duración de la neutropenia esperada es menor de 7 días, no se recomienda la administración de estos medicamentos²⁴.

La antibioticoterapia oral puede ofrecerse con seguridad a niños con fiebre y los adultos con neutropenia que son hemodinámicamente estables, en quienes no se desarrolla falla orgánica, toleran la vía oral, no tienen neumonía ni infección urinaria o infección grave en partes blandas y no tienen diagnóstico de leucemia aguda. La selección de los candidatos para la terapia oral también debe basarse en el sistema de puntuación MASCC. A la luz de la preponderancia de infecciones por agentes Gram-positivos la combinación de una quinolona y un segundo fármaco activo contra Gram-positivos (por ejemplo ampicilina-clavulanato) parecen prudentes²⁵. El tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril es atractivo debido a ahorro potencial de costos y comodidad del paciente. Sin embargo, la decisión del manejo ambulatorio requiere tomar en cuenta que no se podrá llevar a cabo la vigilancia del paciente y esto puede aumentar su riesgo²⁶.

Los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo deben ser hospitalizados lo antes posible y tratados con esquema antimicrobianos de administración intravenosa, ya que se ha demostrado que el tiempo transcurrido entre la admisión del paciente y el inicio de la administración de los antibióticos tiene cierto impacto en el pronóstico; este se asoció de forma independiente con mortalidad por todas las causas dentro de los primeros 28 días en el contexto de NF después de la quimioterapia: cada hora de retraso en el tratamiento elevó el riesgo de la muerte en un 18%. Además, los hallazgos de estos estudios demostraron que los pacientes con un inicio del tratamiento dentro de los primeros 30 minutos tuvieron tasas de mortalidad menores que aquellos con un inicio de entre 31 min y 60 min²⁷.

Respecto a la elección del antibiótico existen aún discordancias en la literatura; algunas guías recomiendan la terapia combinada, sin embargo, existen estudios que no muestran superioridad de la misma. En un meta-análisis se comparó la administración de monoterapia (por ejemplo, una cefalosporina anti-pseudomonas como la ceftazidima o

cefepima, imipenem, meropenem o piperacilina-tazobactam) contra la terapia combinada, se encontró eficacia equivalente. Esto es menos claro en los pacientes clasificados como de alto riesgo, en quienes un bactericida o un β -lactámico en combinación con un aminoglucosido podría ser preferible²⁸. Previamente los tratamientos combinados con agentes antimicrobianos aminoglucósidos habían sido utilizado ampliamente como terapia estándar para NF debido a sus altas tasas de éxito de tratamiento. Actualmente debido al cambio en el comportamiento microbiológico y aparición de nuevos fármacos han quedado en desuso. A pesar de lo anterior se realizaron estudios los cuales tratan de valorar distintas formas de administración de aminoglucosidos para reintroducirlos como parte de la terapia. Los hallazgos sugieren que la administración de una dosis al día de aminoglucósidos para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril es al menos tan efectiva y tan segura como la administración varias veces al día, en combinación con un inhibidor de beta lactamasa²⁹. Otra combinación que se ha estudiado es la de piperacilina / tazobactam y tigeciclina; la cual se ha documentado como una terapia segura, bien tolerada y más efectiva que piperacilina / tazobactam sola, esto solo en pacientes hematológicos neutropénicos febriles de alto riesgo. En entornos epidemiológicos caracterizados por una alta prevalencia de infecciones debido a microorganismos MDR, esta combinación podría considerarse como una de las primeras líneas empíricas de terapias antibióticas³⁰.

Por otro lado, se ha visto que, los tratamientos combinados, comparados con tratamientos con agentes únicos, inducen muchos efectos secundarios, particularmente mayores incidencias de toxicidad renal. La tasa de fracaso de tales tratamientos es alta y no mejora significativamente la supervivencia en los pacientes. Por lo tanto, la terapia combinada de antimicrobianos no se recomienda como primera línea de tratamiento en pacientes con neutropenia febril³¹. Los carbapenemicos representan uno de los grupos antimicrobianos más ampliamente utilizado como monoterapia, de acuerdo a la recomendación de las guías internacionales; por lo que también se ha estudiado incluso la forma de administración que proporciona mayor efectividad. Los resultados muestran que la administración de meropenem en una infusión continua de 4 horas presenta mejor resultado clínico para los

episodios febriles de neutropenia, con una resolución más rápida de la fiebre y la disminución de proteína C reactiva³².

Neutropenia febril y agentes fúngicos

La infección fúngica invasiva es una causa importante de mortalidad entre pacientes con neoplasias hematológicas, la incidencia ha aumentado en los últimos años generando limitación en la administración de quimioterapia y empeorando el pronóstico de estos pacientes. El principal factor de riesgo para infección fúngica invasiva en estos pacientes es la neutropenia profunda y prolongada, por lo que la IDSA recomienda la terapia empírica anti fúngica universal^{33,34}.

2 Antecedentes del Problema

Los neutrófilos son de suma importancia en la contención de infecciones y el primer elemento celular en la cascada inflamatoria. Cuando hay neutropenia disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones y diseminación de las bacterias. A menudo, los pacientes con infección y neutropenia presentan fiebre como única manifestación clínica de sepsis²⁴.

La neutropenia febril (NF) se define como una temperatura oral $> 38.3^{\circ}\text{C}$ o 2 mediciones consecutivas $> 38^{\circ}\text{C}$ por 2 horas y una cuenta de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$ o una disminución esperada por debajo de $0.5 \times 10^9/\text{l}$. Se considera que la presencia de fiebre y neutropenia es una urgencia médica que requiere de atención inmediata, ya que es una complicación potencialmente letal²⁴.

Las neoplasias hematológicas constituyen un grupo de enfermedades, que incluye a las leucemias agudas, crónicas, linfomas, enfermedades mieloproliferativas y discrasias de células plasmáticas, que en general son monoclonales y tienen un origen multifactorial³⁵.

Entre el 30 y el 60% de los pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollan neutropenia y tienen fiebre, también cursan con una infección establecida u oculta, por lo que la fiebre puede ser la única manifestación de infección severa en estos pacientes. Los pacientes con neutropenia febril están expuestos a una gran diversidad de agentes patógenos (bacterias, virus, hongos y protozoarios), cuya infección tiene relación con el tratamiento de la enfermedad de base, la susceptibilidad del paciente y la institución donde es tratado³⁶.

Antes de 1960 se observaba un claro predominio de los gérmenes grampositivos (*Staphylococcus aureus*) como responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda. Ésta disminuyó considerablemente en 1970, pero los gérmenes gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*) aumentaron su frecuencia. Actualmente ha disminuido la frecuencia de estos últimos, pero resurgieron los

cocos grampositivos (*S. aureus* y *Streptococcus sp*) debido al uso de catéteres de larga estancia y al mayor daño de las mucosas por los esquemas terapéuticos administrados. Las bacterias grampositivas causan del 45 al 70% de las infecciones documentadas y la mayor parte son bacteriemias³⁷.

Recientemente se ha observado aumento de las infecciones por gérmenes poco habituales, como hongos (*Candida*, *Aspergillus*, etcétera), lo que se ha relacionado con la administración de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia más agresiva con periodos de neutropenia prolongados y zonas endémicas donde son más frecuentes. Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como infección secundaria. Del 80 al 90% son causadas por *Candida sp* y *Aspergillus sp*; el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium sp*, *Scedosporium sp*, *Mucorales*, etcétera. Asimismo, 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 azoles³⁷.

Las infecciones por virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El herpes simple es el más frecuente y, generalmente, se relaciona con reactivación. Le siguen el virus de la varicela, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpes virus tipo 6. Durante la temporada invernal se puede identificar al virus de la influenza, sincitial respiratorio, parainfluenza y adenovirus.

En los últimos años se ha descrito la emergencia de microorganismos habituales, pero con cambios en los patrones de resistencia, como enterococo resistente a vancomicina, *S. aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus* grupo viridans con alta resistencia a penicilina, bacilos gramnegativos productores de beta-lactamasas de espectro extendido y otros inusuales (*Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*)³⁶.

De las infecciones bacterianas en el paciente con neutropenia grave y fiebre, el 85% son causadas por seis gérmenes principales: tres gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Pseudomonas aeruginosa*) y tres grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *Streptococcus viridans*)³⁸. En México existen pocos estudios que reportan cuáles son los gérmenes causantes de bacteriemia primaria en pacientes con neutropenia febril. Un reporte publicado en 2000 informó que la prevalencia de bacteriemia primaria fue de 57%, porcentaje en el que se encontraron los tres principales gérmenes aislados: *E.coli* (33%), seguido de estafilococos coagulasa negativo (29%) y *Klebsiella oxytoca* (16%)³⁹. En otro estudio, en el que se incluyeron 85 pacientes con neutropenia febril, la bacteriemia primaria se documentó en 52% de los pacientes con *S. epidermidis* como la principal bacteria aislada en 54% de los casos, seguida de *E.coli* en el 12.5% y *S. aureus* en el 8.3%. Por tanto, es importante conocer la epidemiología y el patrón de resistencia bacteriana más importante que reportan los centros hospitalarios de manera local¹⁵.

3 Justificación

Actualmente se tiene un mayor conocimiento y arsenal terapéutico para el tratamiento de la NF, sin embargo, las complicaciones infecciosas continúan siendo causa de muerte en pacientes con enfermedades hematooncológicas. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de reactivación de ciertas infecciones, así como a un riesgo aumentado de padecer infecciones relacionadas con las manipulaciones a las que son sometidos, tales como la colocación de catéteres venosos, urinarios o intervenciones quirúrgicas. Por tal motivo es imperioso iniciar tratamientos profilácticos lo mas tempranamente posible con la finalidad de reducir la morbi-mortalidad y días de estancia intrahospitalaria en los casos graves, sin embargo, para la elección de terapia antimicrobiana el conocimiento de la epidemiología local es de vital utilidad.

En el Hospital General de Pachuca se desconoce la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril, los tipos de gérmenes y resistencia a los antibióticos; por lo anterior se decidió realizar este estudio para determinar la prevalencia de microorganismos implicados en infecciones en este grupo de pacientes, así como su patrón de sensibilidad antimicrobiana.

4 Hipótesis

“Los aislamientos microbiológicos en cultivos de pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca son similares a los reportados en las guías de IDSA”.

5 Objetivos

5.1. Objetivo general

Determinar cuáles son los principales microorganismos asociados a neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas en el Hospital General de Pachuca, en un periodo comprendido entre Mayo-Agosto de 2018.

5.2. Objetivos específicos

- Determinar principales agentes bacterianos asociados a neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas.
- Determinar mediante antibiogramas la sensibilidad antimicrobiana de los principales microorganismos aislados.
- Identificar los principales sitios de infección en pacientes con neutropenia febril por neoplasias hematológicas.

6 Métodos

6.1 *Contexto de la investigación*

Esta investigación se realizó en el servicio de Medicina Interna y área de consulta externa de Hematología del Hospital General de Pachuca Hidalgo, México en el periodo comprendido entre el 1 de Mayo a 30 de Septiembre de 2018 obteniendo información de expedientes de pacientes con padecimientos oncohematológicos que presentaron neutropenia febril durante su última hospitalización y de quienes se realizaron cultivos microbiológicos.

6.2 *Diseño de estudio*

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrolectivo.

6.3 *Selección de la población*

6.3.1 *Criterios de inclusión*

- Pacientes adultos que cuenten con el diagnóstico de neoplasia hematológica (leucemia, linfoma, mieloma).
- Pacientes que presenten cuadro de neutropenia febril durante su última Hospitalización en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca.
- Aquellos de los que se realicen urocultivo, hemocultivo y/o cultivo de expectoración.

6.3.2 *Criterios de exclusión*

Pacientes con neutropenia febril en quienes no se realicen cultivos microbiológicos.

6.3.3 *Criterios de eliminación*

Pacientes cuyos cultivos microbiológicos resulten con datos de contaminación.

6.4 *Marco muestral*

6.4.1 *Tamaño de la muestra*

Se analizaron los datos de 53 pacientes onco hematológicos censados en el servicio de Medicina Interna del 1 de Mayo al 30 de Agosto de 2018.

6.4.2 *Muestreo*

A partir de las hojas de consulta externa de Hematología se seleccionó a los pacientes con diagnósticos de patologías onco hematológicas para realizar el censo.

6.5 Definición operacional de variables

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición | Fuente |
|----------------|--|--|---|--------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento | Tiempo de vida, en años, del paciente | Cuantitativa continua, años | Expediente clínico |
| Sexo | Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres. | Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres | Cualitativa nominal; masculino o femenino | Expediente clínico |
| Neutropenia | Cuenta absoluta de neutrófilos menor de 500 /mcl | Paciente con neutrófilos por debajo de 500 /mcl | Cuantitativa discreta: Células/mcl, | Expediente clínico |
| Fiebre | Temperatura oral igual o mayor a 38.3 grados | Paciente con medición de temperatura oral igual o mayor a 38.3 grados | cuantitativa continua: Grados centígrados | Expediente clínico |
| Microorganismo | Organismo microscópico animal o vegetal | Identificación de un micro organismo en un medio de cultivo (hemocultivo, cultivo de | Cualitativa nominal: especie | Expediente clínico |

| | | | | |
|---------------------------------|--|--|--|--------------------|
| | | expectoración, urocultivo) | | |
| Unidades formadoras de colonias | Número mínimo de células separables dentro de un medio de agar que da lugar al desarrollo de una colonia visible | Número de unidades formadoras de colonias reportadas en resultado de microbiología | Cuantitativa discreta: > de 20,000 unidades formadoras de colonias | Expediente clínico |
| Neoplasia hematológica | Padecimiento que genera producción clonal de células sanguíneas con características malignas | Enfermedad neoplásica que afecta a las células sanguíneas: Leucemias, Linfomas, Mieloma | Cualitativa nominal: Leucemia, linfoma, mieloma | Expediente clínico |
| Bacteria | Microorganismo unicelular que puede ser clasificado mediante tinciones | Bacterias identificadas en el laboratorio | Cualitativa nominal: gram positiva, gram negativa | Expediente clínico |
| Otros microorganismos | Microorganismos que no corresponden a bacterias | Otros microorganismos reportados en los cultivos | Cualitativa nominal: hongos | Expediente clínico |

| | | | | |
|-------------------------------|--|---|---|--------------------|
| Sensibilidad antimicrobiana | Susceptibilidad del microorganismo a cierto tipo de antibiótico identificada por pruebas in vitro | Susceptibilidad reportada por laboratorio | Cualitativa nominal: cefalosporinas, quinolonas, aminoglicosidos, glicopeptidos, penicilinas, otros | Expediente clínico |
| Resistencia antimicrobiana | Capacidad del microorganismo de ser inmune frente a cierto tipo de antibiótico | Resistencia reportada por laboratorio | Cualitativa nominal: cefalosporinas, quinolonas, aminoglicosidos, glicopeptidos, penicilinas, otros | Expediente clínico |
| Tratamiento onco Hematológico | Conjunto de acciones terapéuticas tanto medicas como farmacológicas que se emplean en pacientes con neoplasias hematológicas | Tratamiento que recibe el paciente | Cualitativa nominal: quimioterapia, esteroides | Expediente clínico |
| Comorbilidades | Condiciones patológicas preexistentes en un paciente | Otras enfermedades | Cualitativa nominal: crónico degenerativas. | Expediente clínico |

6.5.1 *Instrumentos de recolección*

Se utilizó una hoja de recolección de datos generada en Word en la cual se incluyeron aspectos epidemiológicos de los pacientes incluidos en el estudio, así como los resultados de sus cultivos, la cual fue codificada para la captura de los datos (Anexo 1).

6.6 *Aspectos éticos*

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el Artículo N° 17 considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, este protocolo de investigación es clasificado como sin riesgo: Debido a que se emplean técnicas y métodos de investigación documental transversal y sin realización de alguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta.

Este trabajo fue revisado y autorizado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Pachuca, y registrado con el no. 2018/023.

6.7 *Análisis estadístico*

Mediante el software Stata versión 12.0 analizamos las características de la población con medidas de tendencia central y de dispersión respecto a edad, sexo, diagnóstico, comorbilidades, puntaje de escala de MASCC y conteo de neutrófilos.

Se determinó la proporción de las variables cualitativas para identificar el microorganismo predominante en cultivos tanto por sitio de cultivo en específico (hemocultivos, urocultivos, cultivos de expectoración) como de forma general; así como sensibilidad y resistencias a los antimicrobianos.

7 Resultados

Características de la población y diagnóstico.

La muestra que se analizó fue de 53 pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas y neutropenia febril en los cuales se realizaron cultivos de tres sitios: urocultivo, hemocultivo y cultivo de expectoración; el rango de edad fue de entre 18 y 70 años, con una media de 42 años, en cuanto al sexo, 28 pacientes correspondieron al sexo masculino y 25 al sexo femenino. Los diagnósticos más frecuentes fueron de leucemias agudas, de los cuales 29 casos fueron de leucemia linfoblástica aguda (54%) y 6 casos de leucemia mieloblastica aguda (11%), solo se encontró un paciente con diagnóstico de mieloma múltiple.

En el 71 % de los pacientes se identificaron comorbilidades crónicodegenerativas del tipo de Diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. En cuanto a la escala MASCC 33 pacientes presentaron puntajes superiores a 21, clasificándose como de bajo riesgo. El conteo de neutrófilos mínimo fue de 30 células y el máximo 490 (Tabla 1).

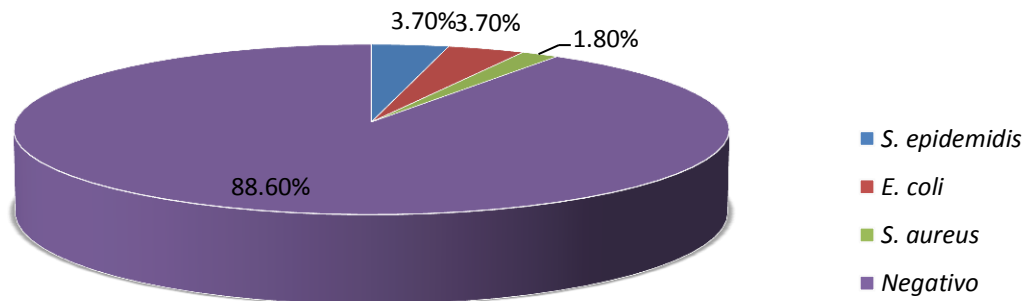
Perfil microbiológico.

En los hemocultivos, 47 (88.6%) resultaron sin aislamiento microbiológico, en 3 (5.6%) se aisló *S. epidermidis*, 2 cultivos con *E. coli* (3.7%) y 1 con *S. aureus*. (Gráfico 1). De estos aislamientos en el caso de los positivos a *S. epidermidis* resultaron sensibles a aminoglucósidos, cefalosporinas y glicopéptidos, y resistencia a penicilinas, *E.coli* se reportó con sensibilidad a cefalosporinas, quinolonas y nitrofurantoina; y resistencia a penicilinas y glicopéptidos., mientras que el *S. aureus* presentó resistencia a aminoglucósidos y penicilinas. El 66.67% de los microorganismos aislados corresponden a Gram positivos.

Tabla 1. Características de la población de estudio, Mayo-Agosto 2018, servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca

| Variable | No. (%) |
|--|----------------|
| Sexo | |
| Masculino | 28 (52.83) |
| Femenino | 25 (47.17) |
| Edad | |
| <60 años | 46 (86.79) |
| >60 años | 7 (13.20) |
| Diagnóstico | |
| LLA | 29 (54.72) |
| LMA | 6 (11.32) |
| LMC | 4 (7.55) |
| LMM | 2 (3.77) |
| LLC | 1 (1.89) |
| LNH | 5 (9.43) |
| LH | 5 (9.43) |
| MM | 1 (1.89) |
| Comorbilidades | |
| Crónico-degenerativas | 10 (71.43) |
| Otras | 4 (28.57) |
| Puntaje de escala MASCC | |
| <21 puntos | 33 (62.26) |
| >21 puntos | 20 (37.73) |
| <p>LLA: leucemia linfoblástica aguda LMA: leucemia mieloblástica aguda LMC: leucemia mieloide crónica LMM: leucemia mielomonocítica crónica LLC: leucemia linfocítica crónica LNH: linfoma no Hodgkin LH: linfoma Hodgkin MM: mieloma múltiple</p> <p>Fuente: Expediente Clínico</p> | |

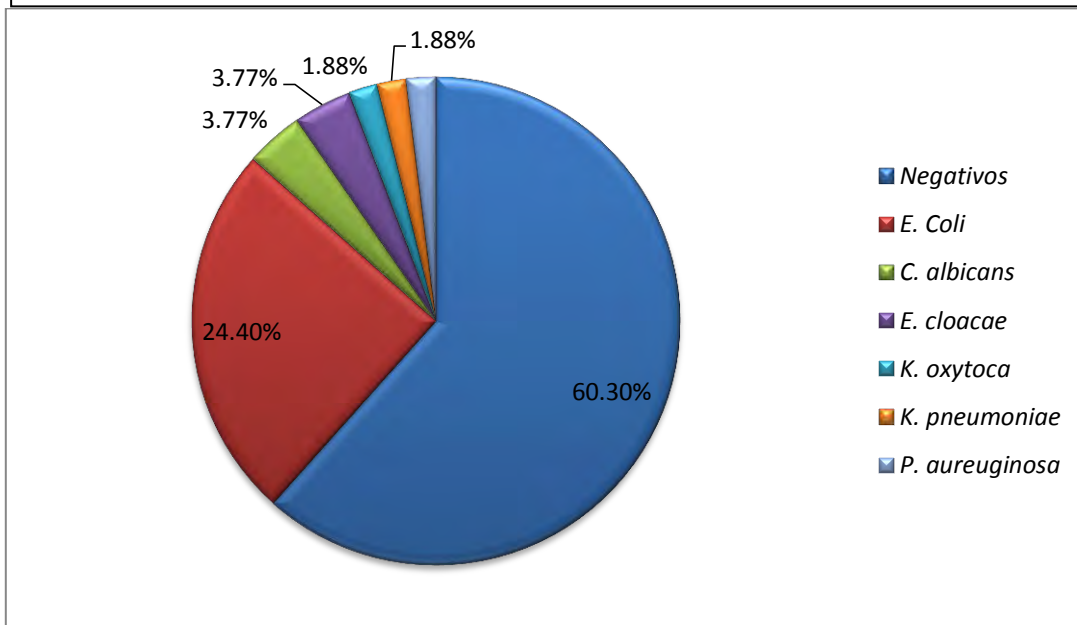
GRÁFICO 1. Aislamientos microbiológicos en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril, Mayo-Agosto 2018, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca



Fuente: expediente clínico

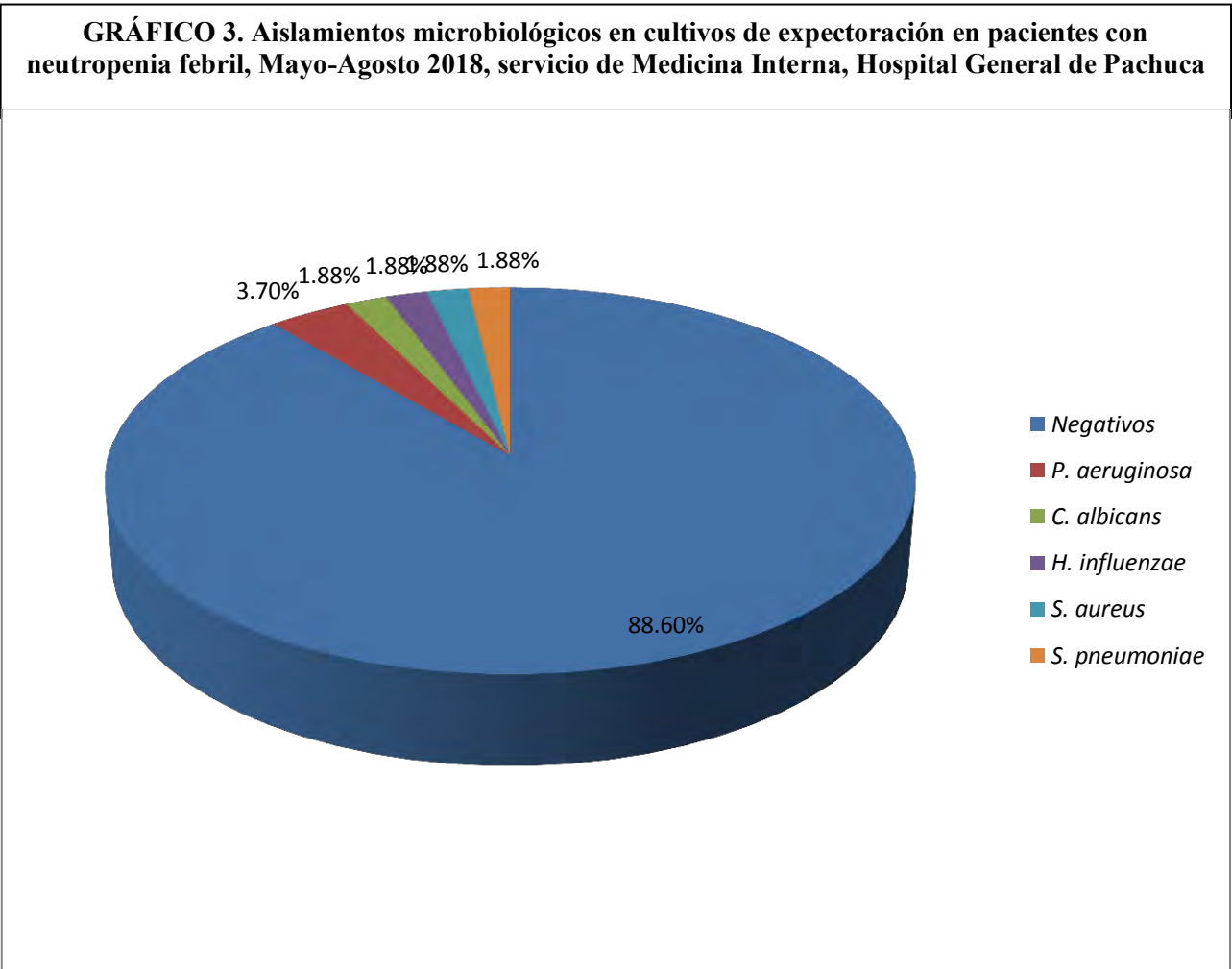
En urocultivos el organismo predominante fue *E. coli* con 14 aislamientos (26.4%), seguido de *E. cloacae* con dos (3.77%), *Candida albicans* con dos (3.77%), un cultivo con *K. oxytoca*, uno con aislamiento de *K. pneumoniae* y uno con *P. aeruginosa* (1.88% para cada uno), sin embargo, 32 cultivos se encontraron sin aislamiento (60.3%) (Gráfico 2). El 90% de los aislamientos corresponde a bacterias gram negativas. La sensibilidad en dichos aislamientos respecto al microorganismo predominante (*E. coli*) se reporta en general para aminoglucósidos, cefalosporinas y quinolonas, mostrando resistencia a penicilinas, en dos casos se aisló una cepa multirresistencia con sensibilidad únicamente a tigeciclina y polimixinas. *E. cloacae* reportó sensibilidad a aminoglucósidos y quinolonas y resistencia a penicilinas, los dos cultivos con *Candida albicans* reportaron sensibilidad a azoles, sin reporte de resistencia. *K. oxytoca* resultó con sensibilidad a cefalosporinas y quinolonas y resistencia a glicopéptidos, *K. pneumoniae* mostró sensibilidad a aminoglucósidos, penicilinas y cefalosporinas y resistencia a nitrofurantoina. La cepa de *P. aeruginosa* aislada se reportó con sensibilidad a cefalosporinas, quinolonas y carbapenemicos y resistencia a aminoglucósidos y penicilinas.

GRÁFICO 2. Aislamientos microbiológicos en Urocultivos en pacientes con neutropenia febril, Mayo-Agosto 2018, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

Respecto a los cultivos de expectoración no existió aislamiento en 47 casos (88.6%), en 2 casos se aisló *P. aeruginosa* (3.7%), y *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* y *C. albicans* en 1 ocasión (grafico 3). El 66% de los aislamientos corresponde a Gram negativos. *Pseudomonas* mostró sensibilidad a aminoglucósidos, quinolonas y carbapenemicos, con resistencia a cefalosporinas y penicilinas, *S. pneumoniae* resultó multisensible, *S. aureus* mostró resistencia a quinolonas, pero con sensibilidad a aminoglucósidos, cefalosporinas y glicopéptidos, mientras que *H. influenzae* fue sensible a cefalosporinas y quinolonas, y resistencia a penicilinas. *Candida albicans* con sensibilidad a azoles. Los aislamientos de cada uno de los cultivos se resumen en la tabla 2.



Fuente: Expediente Clínico

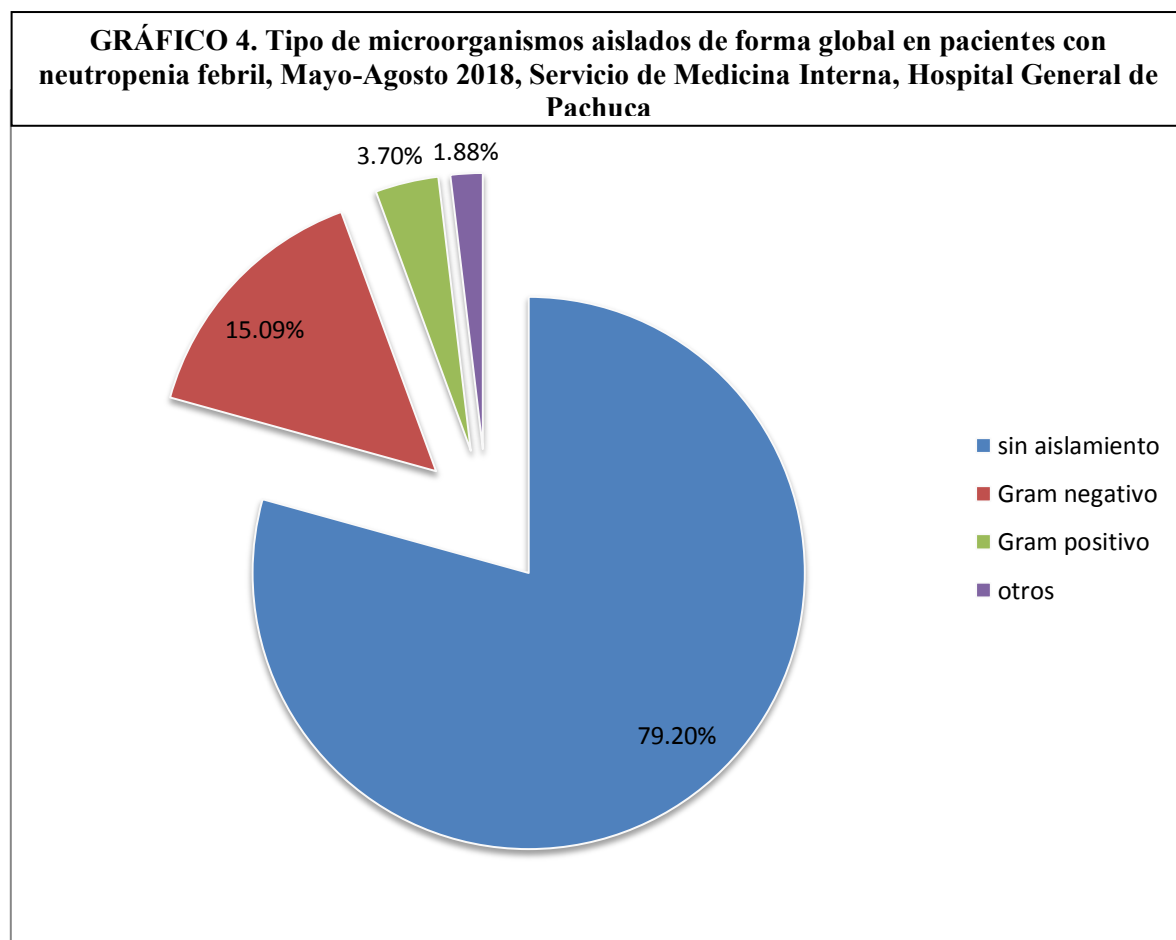
Tabla 2. Aislamientos microbiológicos y su reporte de antibiograma de pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas, Mayo-Junio 2018, servicio de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca

| Sitio de cultivo | Aislamiento (%) | Microorganismo (%) | Sensibilidad | Resistencia |
|--|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Hemocultivo (n= 53) | Gram positivo (66) | <i>S. epidermidis</i> (50) | AMN, CFL, GLP | NTF |
| | | <i>S. aureus</i> (16.6) | GLP | AMN, PN |
| | Gram negativo (33.3) | <i>E. coli</i> (13.3) | CFL, QN, NTF | PN, GLP |
| Urocultivo (n=53) | Gram negativo (90.4) | <i>E. Coli</i> (66.6) | AMN, CFL, QN | PN, |
| | | <i>E. Coli</i> multiresistente | Polimixinas, tigeclina | PN, CFL, QN, otros |
| | | <i>E. cloacae</i> (9.52) | AMN, QNL | PN |
| | | <i>K. oxytoca</i> (4.76) | CFL, QNL | GLP |
| | | <i>K. pneumoniae</i> (4.76) | AMN, PN, CFL | NTF |
| | | <i>P. aeruginosa</i> (4.76) | CFL, QN, CBP | AMN,PN |
| | | Hongo (9.5) | <i>Candida albicans</i> (9.52) | azoles |
| Cultivo de expectoración (n=53) | Gram positivo (33.3) | <i>S. aureus</i> (16.6) | AMN, GLP | CFL, QNL |
| | | <i>S. pneumoniae</i> (16.6) | AMN, PN, QNL | NTF |
| | Gram negativo (50) | <i>P. aeruginosa</i> (33.3) | AMN, QNL, CBP | PN, CFL |
| | | <i>H. influenzae</i> (16.6) | CFL, QNL | PN |
| | | Hongo (16.6) | <i>Candida albicans</i> (16.6) | azoles |

AMN: aminoglicosidos, PN: penicilinas, CFP: cefalosporinas, QNL: quinolonas, GLP: glicopeptidos, NTF: nitrofurantoina
Fuente: expediente clínico

De manera general, respecto al tipo de microorganismos; en el caso de los hemocultivos predominaron los microorganismos gram positivos, encontrándose en 4 de 6 muestras positivas (66%). En urocultivos el 90% de los aislamientos correspondieron a gram negativos y a nivel de cultivos de expectoración encontramos 6 aislamientos positivos, 3 de los cuales correspondieron a gram negativos (50%).

De forma global de los 159 cultivos, 126 resultaron sin aislamiento (79.2%). En las 33 muestras en las que existió aislamiento, los gram negativos se encontraron en 25 casos, correspondiente al 15.09% del total de muestras (gráfico 4).



Fuente: expediente clínico

8 Discusión

En esta investigación se muestra que, en los pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas, el 79% de los casos no se identificó algún tipo de infección, ya que se obtuvieron cultivos sin aislamiento, por lo que la fiebre sin foco infeccioso identificado predomina al intentar establecer la causa de fiebre en este tipo de pacientes, lo cual concuerda con la literatura internacional como lo publicó Gea J.¹³ en su artículo sobre tratamiento de neutropenia febril basado en evidencias en el que se menciona que la infección solo es documentada en una minoría de los casos y la fiebre sin foco infeccioso identificado se observa hasta en un 60% de los pacientes.

En los cultivos con aislamiento predominaron de forma importante las bacterias Gram negativas, principalmente *E.coli* (11.1%) y *Pseudomonas aeruginosa* (2.3%), estos datos no concuerdan con lo reportado en la literatura internacional, pues diversos estudios en los que se basan las guías de tratamiento realizados en Estados Unidos de América y países Europeos reportan que desde mediados de los 80's el espectro bacteriano de pacientes con neutropenia febril ha cambiado de Gram negativos a Gram positivos, principalmente por el mayor uso de catéteres y profilaxis con quinolonas^{6,14,15}, sin embargo concuerda con estudios realizados en México por González et al.³⁹, quienes en el 2013 publicaron resultados de su investigación en 26 pacientes en la que aisló *E.Coli* en 33% de los casos, mostrándose como primera causa de fiebre en neutropenia severa; Gaytán et al (2011)¹⁶ también encontraron predominio de Gram negativos en su investigación publicada en 2011 realizada en Ciudad de México con 86 pacientes. Sin embargo, estos estudios muestran alta frecuencia de resistencia a quinolonas, lo cual no se observó durante esta investigación.

En el caso de las cepas de Gram negativos aisladas encontramos patrones de resistencia inusuales como cepas de *E. coli* y *Pseudomonas* sensibles solo a polimixinas, característica que puede verse ya descrita en estudios internacionales donde se comenta que en los últimos años se ha encontrado que resurgieron microorganismos habituales pero con cambios en los patrones de resistencia, como enterococos resistentes a vancomicina,

Streptococcus con alta resistencia a penicilina y bacilos Gram negativos productores de beta lactamasas de espectro extendido ³⁵.

En el aspecto de las infecciones fúngicas en los 3 aislamientos positivos se encontró *Candida albicans* con sensibilidad a azoles. Tal como lo reportan estudios internacionales, estas infecciones micóticas suelen ocurrir más tardíamente y generalmente se producen como infecciones secundarias, del 80 al 90% son causadas por *Candida sp* y *Aspergillus sp*³⁵.

Las infecciones de vías urinarias se encontraron predominando con 21 aislamientos (63.6%), a diferencia del estudio de González et al.³⁹ en Monterrey, N.L., México, quienes solo encontraron infección de vías urinarias en un 7.5% de los casos, de un total de 26 pacientes, siendo la bacteriemia primaria con hemocultivos positivos el principal sitio de infección en su estudio. El mayor número de infecciones de tracto urinario encontrado en nuestro estudio podría estar asociado al uso de sondas urinarias e incluso la técnica de colocación de las mismas.

9 Conclusiones

En el área de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, en 53 pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas, en el 79% de los casos no se aisló microorganismo causante de la fiebre. En los microorganismos aislados predominan los Gram negativos, principalmente *E. coli*, los cuales mostraron patrones de sensibilidad muy variados, incluyendo aquellos multirresistentes. Por lo anterior se concluyó que las recomendaciones de tratamiento de las guías internacionales que toman a los Gram positivos como principal agente causal de neutropenia febril no resultan completamente aplicables en nuestra población. En nuestra institución se deberá iniciar tratamiento de forma empírica con un antimicrobiano que cuente con cobertura para Gram negativos. Por otro lado, en cuanto a los microorganismos Gram positivos aislados estos suelen ser sensibles a meticilina por lo que el uso de una cefalosporina o dicloxacilina resulta ser adecuado para el tratamiento de estos microorganismos.

Las vías urinarias se encontraron como el principal sitio de infección, por lo que será necesario buscar condiciones independientes al paciente que propicien la afección a dicho nivel, como la técnica de colocación de sondas urinarias, el manejo de las mismas y las técnicas de recolección de orina para los cultivos.

Se requieren más estudios en los que se incluya búsqueda de *Mycobacterias* y microorganismos atípicos ya sea mediante cultivos especiales o pruebas serológicas o inmunológicas. Se deberán verificar las condiciones intrahospitalarias que favorecen la presencia de Gram negativos multirresistentes para incidir sobre ellas y disminuir los casos, debido a que las infecciones por Gram negativos multirresistentes representan un alto costo económico y de morbimortalidad para nuestros pacientes.

10 Bibliografía

- 1.- Yam-Puc JC, García L, Sánchez LE. Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148:68-75.
- 2.- Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *British Journal of Cancer*. 2009;101, S18: S22.
- 3.- Flowers C, Seidenfeld J, BowE, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31:794-810.
- 4.- Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Annals of Oncology*. 2009; 20: 513–519.
- 5.- Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología AC. Neutropenia febril: el punto de vista del Hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(4):212-221.
- 6.- Villafuerte P, Villalon L, Losa J, Henriquez C. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. *Advances in Hematology*. 2014;1:1-9.
- 7.- Günalp M, Koyunoğlu M, Gürler S et al. Independent Factors for Prediction of Poor Outcomes in Patients with Febrile Neutropenia. *Medical Science Monitor*. 2014; 20: 1826-1832.
- 8.- Pettengell R, BoslyA, Szucs T, et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *British Journal of Haematology*. 2008; 144: 677–685.

- 9.- André S, Taboulet P, Elie C, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Critical Care*. 2010; 14:2-11.
- 10.- Keng M, Thallner E, Elson P, et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. *Journal of Oncology Practice*. 2015; 11:450-455.
- 11- Nunes J, Barbosa L, Moreira de Oliveira R, Watanabe S, Possari J, Fernandes A. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Enfermeria*. 2017;70(6):1301-8.
- 12.- Baugh C, Wang T, Caterino J, et al. Emergency Department Management of Patients With Febrile Neutropenia: Guideline Concordant or Overly Aggressive?. *Academic Emergency Medicine*. 2017;24:83–91.
- 13.- Gea J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology. American Society of Hematology Education Program*. 2013;2013:414-22.
- 14.- Freifeld A, Bow E, Sepkowitz k, Boeckh M, Ito J et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2011;52:56-93.
- 15.- Zuckermann J, Stoll P, Lieberknecht R, et al. Microbiological findings in febrile neutropenic patients in a tertiary hospital of Southern Brazil. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 2012;32(3) :261-268.
- 16.- Gaytán J, Ávila M, Mata J, et al. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:325-32.

- 17.- Bennett C, Djulbegovic B, Norris L, Armitage J. Colony-Stimulating Factors for Febrile Neutropenia during Cancer Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(12): 1131–1139.
- 18.- Hinojosa LJ, Del Carpio-Jayo D. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. *Revista Médica Herediana*. 2014; 25:22-29.
- 19.- Regis R, Goldani L, P. dos Santos R. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: A cohort study. *American Journal of Infection Control*. 2014;74-6.
- 20.- Taj M, Farzana T, Shah T, Maqsood S, Ahmed S, Shamsi T. Clinical and Microbiological Profile of Pathogens in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies:A Single Center Prospective Analysis. *Journal of Oncology*. 2015;1:1-5.
- 21.- Taj M, Qureshi R, Farzana T, Shamsi T, Ahmed S. Response of First-Line Antibiotic Therapy in Patients with Febrile Neutropenia During Treatment of Hematological Disorders. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2015; 31(2):180–185.
- 22.- Yu M, Villalobos R, Juan M, Berba R. Predictors of Outcome and Severity in Adult Filipino Patients with Febrile Neutropenia. *Advances in Hematology*. 2015;1:1-6.
- 23.- Regis R, P dos Santos R, Goldani L. Mortality related to coagulase-negative staphylococcal bacteremia in febrile neutropenia: A cohort study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2014;25(1):e14-e17.
- 24.- Sobrevilla PJ, Sobrevilla N, Ochoa FJ, Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(6):344-349.
- 25.- Vidal L, Ben dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; Issue 10. Art. No.: CD003992.

- 26.- Talcott J, Yeap B, Clark J et al. Safety of Early Discharge for Low-Risk Patients With Febrile Neutropenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:3977-3983.
- 27.- Regis R, Goldani L. Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58: 3799–3803.
- 28.- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2016;5:111-118.
- 29.- Mavros M, Polyzos K, Rafailidis P, Falagas M. Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66: 251–259.
- 30.- Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P et al. Results of a Multicenter, Controlled, Randomized Clinical Trial Evaluating the Combination of Piperacillin/Tazobactam and Tigecycline in High-Risk Hematologic Patients With Cancer With Febrile Neutropenia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32:1463-1471.
- 31.- Mukoyama N, Nakashima M, Miyamura K, Yoshimi A, Noda K, Mori K. Retrospective survey and evaluation of first-line antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. *Nagoya Journal of Medical Sciences*. 2017; 79:17-26.
- 32.- Fehe' r C, Rovira M, Soriano A, et al. Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69: 2556–2562.
- 33.- Aguilar M, Martín A, Espigado I et al. Universal antifungal therapy is not needed in persistent febrile neutropenia: a tailored diagnostic and therapeutic approach. *Haematologica*. 2012;97(3):464-471.

- 34.- Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cordero E, Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent febrile neutropenia. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45: 159–164.
- 35.- Candelaria M, Luna E, Labardini J, et. al. Virus y Neoplasias Hematológicas. *Cancerología* 4. 2009; 217-225.
- 36.- Rivas R, Best C, Fernandez Y, et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Revista de Hematología de México*. 2014;15 (Supl. 2):S207-S26.
- 37.- Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2010;108(2):e47-e70.
- 38.- Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Etiology of Febrile Episodes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From the Hema e-Chart Registry. *Archives of Internal Medicine*. 2011;2:1502-1503.
- 39.- González XJ, Molina J, Bolaños J, Villela L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?. *Revista de Hematología de México*. 2013;14:113-119.

Anexos

1.-



1.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

| | | | | | | | |
|---|--|--|--|-------------|--|---------|--|
| Nombre: | | | | No. De Exp: | | Código: | |
| 1.- Edad: | | | | | | | |
| 2.- Sexo: (1) M (2) F | | | | | | | |
| 3.- Diagnóstico oncohematológico: | | | | | | | |
| 4.- Tratamiento oncohematológico: (1) quimioterapia (2) esteroide | | | | | | | |
| 5.- Comorbilidades: (1) cronicodegenerativas (2) reumatológicas (3) otras | | | | | | | |
| 6.- Puntaje de escala MASCC: | | | | | | | |
| 7.- No. De neutrófilos: | | | | Fecha: | | | |
| 8.- Temperatura: | | | | | | | |
| 9.- Hemocultivo Fecha: | | | | | | | |
| Microorganismo aislado: | | | | UFC: | | | |
| 10. Gram positivo (1) Gram negativo (2) otro (3) | | | | | | | |
| 11. Sensible a: (1) aminoglicosidos (2) penicilinas (3) cefalosporinas (4) quinolonas (5) glicopeptidos (6) otros | | | | | | | |
| 12. Resistente a: (1) aminoglicosidos (2) penicilinas (3) cefalosporinas (4) quinolonas (5) glicopeptidos (6) otros | | | | | | | |
| 13.- Urocultivo Fecha: | | | | | | | |
| Microorganismo aislado: | | | | UFC: | | | |
| 14. Gram positivo (1) Gram negativo (2) otro (3) | | | | | | | |
| 15. Sensible a: (1) aminoglicosidos (2) penicilinas (3) cefalosporinas (4) quinolonas (5) glicopeptidos (6) otros | | | | | | | |
| 16 Resistente a: (1) aminoglicosidos (2) penicilinas (3) cefalosporinas (4) quinolonas (5) glicopeptidos (6) otros | | | | | | | |
| 17. Cultivo de expectoración Fecha: | | | | | | | |
| Microorganismo aislado: | | | | UFC: | | | |
| 18. Gram positivo (1) Gram negativo (2) otro (3) | | | | | | | |
| 19. Sensible a: (1) aminoglicosidos (2) penicilinas (3) cefalosporinas (4) quinolonas (5) glicopeptidos (6) otros | | | | | | | |
| 20. Resistente a: (1) aminoglicosidos (2) penicilinas (3) cefalosporinas (4) quinolonas (5) glicopeptidos (6) otros | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Anexo 2

Tabla n.º 2. Criterio MASCC para definir el riesgo de complicaciones de los pacientes con neutropenia febril

| Característica | Valor |
|--|-------|
| Dolencias del enfermo | |
| Sin síntomas o con síntomas leves | 5 |
| Síntomas moderados | 3 |
| Ausencia de hipotensión (presión arterial sistólica mayor de 90 mm Hg) | 5 |
| Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 4 |
| Tumor sólido o hematológico sin infección fúngica previa | 4 |
| Estado ambulatorio previo | 3 |
| Sin deshidratación | 3 |
| Edad menor de 60 años | 2 |