



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

TEMA:

**AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES
HEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA Y FIEBRE**

**QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO.
FABIOLA CRISTINA BERNAL BADILLO**

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

**DR. HIPÓLITO ROMÁN NAVA CHAPA
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA EN MEDICINA INTERNA**

**DR. ARMANDO SINCO ÁNGELES
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO**

**PERÍODO DE LA ESPECIALIDAD
2008 – 2012**

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**DR. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD U.A.E.**

**DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE
MEDICINA DEL I.C.Sa.**

**DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**DRA. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN
CATEDRÁTICA TITULAR EN METODOLOGÍA DE LA
INVESTIGACIÓN.**

**POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARÍA
DE SALUD DE HIDALGO**

**DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DEL HOSITAL GENERAL DE PACHUCA
DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO**

**DRA. MICAELA MARICELA SOTO RÍOS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO**

**DR. ROMÁN HIPÓLITO NAVA CHAPA
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA EN
MEDICINA INTERNA**

**DR. ARMANDO SINCO ÁNGELES
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
ASESOR CLÍNICO**

AGRADECIMIENTOS

GRACIAS A DIOS

Por haberme dado sabiduría, fortaleza, salud, coraje y no dejarme caer en los momentos difíciles y haberme permitido llegar a la meta en este gran proyecto.

GRACIAS A MIS PADRES

Gracias por su amor, comprensión y apoyo incondicional, por creer en mí y enseñarme a luchar por mis sueños, por guiarme por el difícil camino de la vida, la educación y el valor humano.

GRACIAS A MIS HERMANOS

Por su cariño y apoyo moral y espiritual, por sus motivaciones y buen sentido del humor que muchas veces me liberaron de las presiones y el estrés.

Gracias a todos los doctores del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca por su disposición y paciencia, porque el tiempo que dedicaron compartiendo conmigo me sus valiosos conocimientos y gran calidad humana ayudándome a crecer como persona y profesionalista, un agradecimiento sincero.

Agradezco a mis compañeros y amigos, por compartir a lo largo de estos 4 años de estudio las fortalezas y debilidades de la vida del residente médico, gracias por su comprensión, apoyo y comunicación que han contribuido a mejorar mi forma de actuar día con día.

Finalmente un agradecimiento especial al personal del Hospital General de Pachuca por haber contribuido a mi formación como especialista.

ÍNDICE

I. Antecedentes.....	1
II. Planteamiento del problema.....	35
III. Objetivos del estudio.....	36
IV. Justificación.....	37
V. Hipótesis de Trabajo.....	38
VI. Metodología desarrollada.....	39
VII. Definición de términos.....	45
VIII. Descripción general del estudio.....	46
IX. Aspectos éticos.....	48
X. Recursos humanos físicos y financieros.....	49
XI. Hallazgos.....	50
XII. Discusión.....	61
XIII. Conclusiones y Recomendaciones.....	65
XIV. Bibliografía.....	68

I. ANTECEDENTES

FIEBRE Y NEUTROPENIA

La neutropenia febril (FN, por sus siglas en inglés) es un síndrome que se anticipa generalmente en pacientes que reciben tratamiento para cáncer. En las tres últimas décadas su tratamiento ha incluido la administración inmediata de terapia empírica antibacteriana, una táctica que resultó en una reducción en la mortalidad. Los desafíos que permanecen son la administración del régimen de tratamiento empírico más adecuado adaptado a la evolución y cambio en la epidemiología de infecciones en pacientes neutropénicos y las tasas de resistencia; el desarrollo de marcadores de diagnóstico temprano de infecciones bacterianas o micóticas graves; el riesgo de estratificación de pacientes; el establecimiento de criterios de terapia antimicótica empírica (preventiva) dirigida; y la contención de la resistencia antimicrobiana que compromete los esfuerzos de tratamiento efectivos, mediante políticas antibióticas efectivas y la implementación de medidas de control infeccioso, especialmente la higiene de las manos. La necesidad de profilaxis antimicrobiana o antimicótica dirigidas y las estrategias de apoyo como el uso de factores de crecimiento aguardan una mayor aclaración.¹

La fiebre en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia es la complicación más temida en estos pacientes ya que ocurre en 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas malignas durante cualquiera de los ciclos de quimioterapia asociados a neutropenia. En la mayoría de los pacientes no se documenta la etiología infecciosa. Clínicamente únicamente 20% a 30% de los pacientes tendrán datos de infección; los sitios más comunes son el tracto gastrointestinal, pulmones y piel. La bacteriemia ocurre en 10% a 25% de todos los pacientes con la mayoría de los episodios ocurriendo en un contexto de neutropenia profunda o prolongada (cuenta absoluta de neutrófilos menor a 100 cels/mm³).²

Definiciones, características epidemiológicas, factores de riesgo.

Como los primeros componentes celulares de la respuesta inflamatoria y un componente clave de la inmunidad innata, los neutrófilos son la primera línea de defensa contra infección. Hace casi 40 años, Bodey y sus colaboradores reportaron que el riesgo de infección aumenta de manera considerable cuando el recuento absoluto de neutrófilos disminuye a menos de 500 células/mm³. La neutropenia, definida como neutrófilos por debajo de 500 células/mm³, permanecen como la forma de inmunocompromiso mejor caracterizada y más prominente en pacientes sometidos a tratamiento para cáncer, ya sea tumores sólidos o neoplasias malignas hematológicas. Es la principal causa de complicaciones infecciosas en pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica, a lo que se debe la mayor parte de la mortalidad asociada a la quimioterapia y compromete los resultados del tratamiento al causar disminuciones en la dosis y retrasos en el tratamiento. ¹

La neutropenia permite la multiplicación e invasión bacterianas y compromete el aumento de la respuesta inflamatoria clínicamente aparente, excepto desde la presentación de fiebre. Sickles y sus colegas demostraron primero la falta de manifestaciones típicas de infección en pacientes neutropénicos. En su estudio, 84% de los pacientes con neumonía y una cuenta adecuada de neutrófilos (>1000 células/mm³) producían esputo purulento comparado con sólo el 8% de aquéllos con neumonía y neutropenia grave (<100 células/mm³). En un estudio prospectivo de 1001 pacientes con cáncer con FN, Pizzo reportó que únicamente 45% de aquéllos con bacteriemia documentada tenían señales de infección distintos a la fiebre. Cuando los neutrófilos estaban por debajo de 100 células/mm³, en 22% se presentaba exudado purulento en pacientes con faringitis; disuria, frecuencia y piuria, se presentaron en 44%, 33% y 11%, respectivamente, de pacientes con infecciones del tracto urinario; y señales clínicas de inflamación meníngea no se presentaron en meningitis y secreción de abscesos perineales. La fiebre puede ser el único signo de infección y 60% de los episodios febriles en pacientes neutropénicos son inicialmente considerados como fiebres de origen desconocido

(FUO). Ya que 70% de estas FUO responden a tratamiento empírico antimicrobiano, es más probable que muchos de estos episodios representen infecciones no detectadas, las cuales si no se tratan producen una mortalidad considerable, particularmente si se trata de una bacteriemia Gram negativa oculta.

1

La leucopenia febril, y más exactamente la FN, representan un síndrome que comprende dos componentes (fiebre y neutropenia) como está definido por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Immunocompromised Host Society. La fiebre se define como una temperatura oral mayor o igual a 38.3°C con una duración mayor o igual a 1 hora. La Immunocompromised Host Society y otras sociedades científicas agregan como criterio de fiebre la presencia de una temperatura oral mayor o igual a 38°C medida dos veces en 12 horas. La fiebre como una manifestación de infección o inflamación no es mitigada en pacientes neutropénicos porque las citocinas pro inflamatorias necesarias para su producción se liberan por muchos tipos de células (macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células epiteliales y endoteliales). En el contexto de FN, se debe realizar cualquier esfuerzo para excluir la fiebre relacionada a causas no infecciosas (fiebre por medicamento, fiebre por enfermedad, relacionada a transfusiones, y así sucesivamente). Se debe evitar la medición rectal de temperatura (así como procedimientos asociados al recto como examen rectal, enema, endoscopia) porque puede servir como puerta de entrada a microorganismos, en especial en pacientes con mucositis (la diarrea es la presentación más común), hemorroides u otro tipo de lesiones tóxicas..^{1, 3, 4}

La neutropenia se define como una cuenta absoluta de neutrófilos ya sea menor o igual a 500 células/ mm³ o menor o igual a 1000 células/ mm³ inicialmente. La incidencia, gravedad y recuperación de infección son inversamente proporcionales al grado y alcance de la neutropenia. El Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute delinea cuatro grados de neutropenia relacionada a quimioterapia anti cáncer; el grado 0 se encuentra dentro de los límites normales (≥ 2000 células/ mm³); y los grados 1, 2, 3 y 4 se definen cuando la cuenta absoluta de neutrófilos

se encuentra dentro de los rangos iguales o mayores a 1500 a menores de 2000 células/ mm³, mayores o iguales a 1000 o menores de 1500 células/ mm³, mayores o iguales a 500 a menores de 1000 células/ mm³ y menores de 500 células/ mm³, respectivamente. ^{1,3}

La duración de la neutropenia es otra variable que tiene una relación directa con el riesgo de infección. Se ha estimado que todos los pacientes con neutropenia grado 4 que se prolonga por 3 semanas desarrollan una infección. La duración de la neutropenia después del comienzo de un episodio febril también afecta la respuesta al tratamiento antimicrobiano y la incidencia de complicaciones. La neutropenia que dura 7 días o menos lleva a tasas de respuesta de 95% comparado con 32% en pacientes con neutropenia que dura más de 15 días. ¹

La frecuencia de la neutropenia es en gran medida influenciada por el tipo e intensidad del régimen quimioterapéutico utilizado; el tipo y etapa de la enfermedad subyacente (alta dosis de quimioterapia, trasplante periférico de células madre en sangre y procedimientos de trasplante de médula ósea (BMT), quimioterapia inductiva para leucemia mielógena aguda); el uso de terapia de radiación concomitante; la etapa de la terapia (mayor riesgo en los ciclos iniciales, especialmente el primero); el grado de participación de la médula ósea; y factores específicos de los pacientes, tales como edad, estado de rendimiento y condiciones de comorbilidad. El riesgo de episodios febriles aumenta si el nadir de neutrófilos al día 10 después del ciclo 1 de quimioterapia es menor de 500 células/ mm³ (modelo de predicción de Silber). ¹

Los episodios febriles durante periodos neutropénicos afectan la quimioterapia antineoplásica, ya sean fiebre de origen desconocido (FUO) o infecciones documentadas, afectan la supervivencia general, probablemente debido a los retrasos en la entrega de tratamiento, o la necesidad de reducciones de dosis. Un estudio vinculando datos del National Cancer Institute con datos de una encuesta en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo, encontró una asociación importante entre la ocurrencia de FN, la reducción en número de ciclos de CHOP dados y una menor supervivencia de 5 años general. ³

Los pacientes neutropénicos se pueden presentar con otros factores que incrementan aún más el riesgo y el espectro de complicaciones posibles: (1) el daño de barreras mecánicas por mucositis inducida por quimioterapia; trastornos hemorrágicos (recuento de plaquetas bajo); o debido a la presencia de dispositivos invasivos como catéteres centrales venosos (implantados o no); (2) La alteración de la flora propia de los pacientes por hospitalizaciones múltiples y por el uso extensivo de antimicrobianos y antimicóticos; (3) alteraciones en las funciones de los órganos causadas por la enfermedad subyacente (ie, fallas renales o hepáticas); (4) medicamentos que afectan otros brazos de la defensa inmune como la función fagocítica o la respuesta humoral (anticuerpos monoclonales, fludarabina, corticoesteroides); y (5) disfunción inmune celular e humoral . Estudios recientes apuntan también a factores genéticos que podrían influenciar el riesgo de infección y la respuesta al tratamiento en pacientes con neutropenia. A continuación se revisara más a fondo los principales factores inmunológicos y físicos que predisponen las infecciones en el paciente neutropénico. ⁵

-Disfunción inmune celular

Inmunidad Innata

La primera línea de defensa celular del huésped es la respuesta innata o natural del sistema inmune, la cuál se compone en parte de células fagocíticas, neutrófilos, monocitos y células dendríticas y macrófagos del tejido. Estas células defienden al huésped de invasión microbiana de una forma no específica mediante el reconocimiento de moléculas asociadas al patógeno incluyendo patrones únicos de polisacáridos y péptoglicanos y ácidos lipoteicos. Los mecanismos de defensa incluyen fagocitosis, liberación de mediadores oxidativos y no oxidativos, activación del complemento y liberación de citocinas de señalamiento para otros elementos del sistema inmune. Los neutrófilos representan la gran mayoría de fagocitos y son la primera célula en llegar al sitio de infección. Los defectos en los neutrófilos pueden ser cuantitativos o cualitativos. Los agentes quimioterápicos como el busulfán, metotrexate, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido llevan a la neutropenia mediante supresión directa de la médula ósea.

La radiación, los glucocorticoides y la hiperglucemia pueden alterar la función de los neutrófilos y retrasar la recuperación de los mismos. Los factores importantes al determinar el riesgo de infección asociado a la neutropenia son la velocidad en la que disminuyen los neutrófilos, el grado de neutropenia (cuenta absoluta de neutrófilos) y la duración de la neutropenia. ^{1,5}

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa o adquirida representa un componente más especializado y dirigido específicamente que se separa en dos mecanismos: (1) humoral (linfocitos B, inmunoglobulinas y sistema del complemento); y (2) mediado por células (linfocitos T y células presentadoras de antígeno). Adicionalmente estas respuestas mantienen memoria inmunológica la cual no se observa en la respuesta innata. ⁵

Las células B producen inmunoglobulinas que se unen a antígenos extracelulares incluyendo patógenos bacterianos, virales y algunos micóticos. Las inmunoglobulinas dirigidas a organismos para su fagocitosis por opsonización, activan el sistema del complemento y bloquean patógenos unidos a la mucosa o a células blanco. Los pacientes que tienen defectos en células B, incluyendo la leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico son susceptibles de alojar infecciones por organismos encapsulados como el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, y *Neisseria meningitidis*. Adicionalmente la quimioterapia y radiación puede aumentar el riesgo de infección. ⁵

Los receptores de células T en contraste con las inmunoglobulinas, se distribuyen en la superficie de las células T y favorecen la destrucción de patógenos intracelulares, incluyendo virus, bacterias y hongos así como micobacterias por reconocimiento de complejos de histocompatibilidad mayor. Las células T activan a los fagocitos, regulan la producción de inmunoglobulinas por las células B y la citotoxicidad mediada por células T. Neoplasias hematológicas malignas como la

leucemia linfocítica crónica, leucemia de células T, enfermedad de Hodgkin y los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas se asocian a alteraciones de la función de células T. Agentes usados en quimioterapia de padecimientos tales como la leucemia linfocítica crónica, leucemia de células T, enfermedad de Hodgkin y timoma se asocian a disfunción de células T. Agentes como la ciclofosfamida, metotrexate, y corticoesteroides pueden llevar a linfopenia y disfunción linfocítica. Agentes como la ciclosporina y el tacrolimus alteran la función de las células T cooperadoras bloqueando la producción de citocinas y otros mecanismos de señalización celular.⁵

-Mucositis Oral

Cada régimen usado en el tratamiento del cáncer se asocia a grados variables de daño a la mucosa. La mucositis oral se reporta en 60% a 100% de los pacientes hematológicos con tratamiento mieloablativo por trasplante de células madre. En general la mucositis oral se caracteriza por dolor y disfagia (dificultad para deglutir) y cambios anatómicos como edema, eritema, ulceración, formación de pseudomembranas, alteraciones en consistencia de moco, y cambios en la producción de saliva (xerostomía). Cuando la mucositis oral es severa impide que el paciente se alimente o ingiera líquidos normalmente. Este problema generalmente es manejado con nutrición parenteral. Existen varios sistemas de graduación de la mucositis sin embargo ninguno ha sido apropiadamente validado. La mucositis oral comienza alrededor de la semana después de iniciar el manejo para después empeorar llegando a un pico posterior al mismo ocurre la resolución.⁶

Factores de riesgo para mucositis oral

Factores de riesgo relacionados al paciente: edad, sexo, estado nutricional, composición de la micro flora oral, función salivar, y estado de salud e higiene.

Factores de riesgo relacionados a la terapia: Los antimetabolitos y los agentes alquilantes producen una incidencia alta de mucositis oral, los pacientes en trasplante de células madre hematopoyéticas tratados con irradiación total corporal experimentan una mucositis más severa que aquellos tratados con

busulfan. Algunos agentes como el etopósido y el metotrexate se secretan en la saliva intensificando la mucositis.⁶

Daño Visceral

Signos y síntomas

Se sabe mucho más sobre mucositis oral que sobre daño a mucosa gastrointestinal. No existen datos confiables sobre la incidencia de daño visceral aunque síntomas como náusea, vómitos, diarrea, y dolor abdominal son quejas afectan casi a cada recipiente de trasplante de médula ósea. Además, el curso exacto y severidad de daño visceral son difíciles de averiguar porque muchos pacientes reciben narcóticos analgésicos para relevar dolor asociados con mucositis así enmascarando o incrementando las quejas por síntomas gastrointestinales. Medidas como volumen fecal según el Instituto de Nacional de Cáncer(NCI) - Criterios de Toxicidad y otros parámetros como los días de diarrea y duración en días de nutrición parenteral comúnmente son usados para evaluar el daño visceral. Aunque el uso de estos criterios es conveniente esta influenciados por muchos otros factores como el dolor, disfagia y la presencia de catéteres centrales pero también por la preferencia del médico, protocolos del departamento y políticas del hospital. Todavía están en estudio factores de riesgo para daño visceral y su rol en pacientes con neutropenia severa. Se han reportado riesgos específicos del tratamiento, por ejemplo el uso de 5-fluorouracilo, docetaxel y arabinósido de citosina confieren riesgo específico de diarrea. La náusea y el vómito se presentan de forma universal posterior a altas dosis de quimioterapia en pacientes que no han recibido terapia antiemética, se pueden presentar de forma tardía particularmente con ciclofosfamida. La náusea y el vómito también pueden persistir por 2 a 8 semanas después del trasplante autólogo de médula ósea sin signos de mucositis ni de obstrucción.⁶

Estudios no invasivos

Es difícil determinar el daño visceral basándose únicamente en signos y síntomas. Exámenes complementarios son necesarios. Se pueden usar estudios

gamagráficos y ultrasonográficos para documentar la severidad y extensión de la mucositis intestinal midiendo el grosor de la pared intestinal. Un engrosamiento mayor a 4 mm se observa en pacientes con cuadro clínico compatible con enterocolitis neutropénica, la cuál es una manifestación extrema del daño a mucosa gastrointestinal. Los estudios de permeabilidad son no invasivos y generalmente aceptados como marcadores de enfermedad intestinal o daño en pacientes tratados por cáncer. Las alteraciones en la permeabilidad y pérdida de la superficie epitelial son las principales características del daño intestinal. Se pueden usar carbohidratos como lactulosa, xilosa, manitol o polímeros de polietilén glicol para determinar la permeabilidad intestinal en pacientes con quimioterapia. La permeabilidad aumenta dentro de los 2 primeros días de iniciar tratamiento y continúa incrementando los siguientes 10 días cuando llega a un pico máximo que persiste por una a tres semanas.⁶

Dentro de estos el radio lactulosa/ramnosa es el más comúnmente usado como un índice que refleja cambios en la permeabilidad y la superficie intestinal posterior a quimioterapia, que asume que factores pre-mucosa y post-mucosa afectan ambos carbohidratos de forma equivalente. El radio lactulosa/ramnosa es mayor después de una dosis alta de quimioterapia, sin embargo el examen de permeabilidad es no específico y fácilmente alterable. La permeabilidad alterada refleja daño a la mucosa del intestino delgado la cual se asocia a un incremento en la apoptosis en las criptas la cual precede hipoplasia y atrofia de vellosidades y pérdida de enterocitos la cual se ha documentado en biopsias de tejido intestinal después de quimioterapia.⁶

Fisiología del daño a mucosas

Se asume tradicionalmente que la mucositis es el resultado del efecto directo de la terapia citotóxica en células con un alto índice mitótico, incluyendo células epiteliales normales de la boca y tracto gastrointestinal y el efecto indirecto de infecciones locales asociadas a la neutropenia. Las nuevas teorías de la mucositis describe cuatro fases de daño visceral: inflamatoria, epitelial, ulcerativa y curativa. En esta teoría se incluyen por primera vez el rol de las citocinas inflamatorias -

interleucina 1 (IL1) y factor de necrosis tumoral α (FNT α) – las cuales se liberan en respuesta a la terapia citotóxica con efectos en la inmunidad local y en la microflora oral. Las principales células que responden a la radiación y a la quimioterapia en el tracto gastrointestinal por citocinas pro inflamatorias (fase inflamatoria) son los linfocitos residentes, linfocitos intraepiteliales y macrófagos localizados en el tejido linfoide asociado a mucosa gastrointestinal. Además las células epiteliales gastrointestinales son capaces de producir y secretar citocinas pro inflamatorias por si mismas y regular a la alta la producción de moléculas de MCH clase II (complejo mayor de histocompatibilidad) y otras moléculas de adhesión. La fase epitelial se diferencia por la distribución errática de la actividad mitótica de las células clónales localizadas en las criptas. Esto resulta en diferente sensibilidad a drogas citotóxicas y a la radiación y lleva a apoptosis de células localizadas en las criptas y disminución en la renovación celular. La microflora juega un papel importante en la siguiente fase (fase ulcerativa) en la formación de úlceras y atrofia del epitelio. Las células epiteliales intestinales son parte activa de la respuesta inmune innata y adaptativa y produce citocinas en respuesta a antígenos específicos de microorganismos como endotoxinas, peptidoglicanos y otros antígenos bacterianos. La translocación bacteriana ocurre cuando la barrera tiene ruptura. La última fase (fase de curación) depende de la rapidez de la recuperación de células madre que son capaces de renovar el epitelio y también de diversos factores específicos que estimulan la restauración local y la migración de células de las criptas.⁶

Consecuencias clínicas del daño a mucosas

El daño a mucosas causa una morbilidad significativa y disminuye la calidad de vida y conforma el principal factor de riesgo de infecciones en pacientes con neutropenia. La extensión y severidad de la mucositis oral se correlaciona significativamente con los días de fiebre, el uso de narcóticos parenterales, nutrición parenteral total, terapia antibiótica y el número total de días de hospitalización. El riesgo de infecciones severas y la mortalidad son mayores en pacientes con mucositis ulcerativa, así mismo los costos hospitalarios

incrementan. Se ha asociado un riesgo incrementado de infecciones bacterianas u mortalidad con mucositis severa. Las infecciones orales por estreptococo viridans se relacionan con mucositis de tracto digestivo superior, particularmente cavidad oral, mientras que gram-negativos entéricos y enterocolitis neutropénica se relaciona a la parte inferior del tracto digestivo. ⁶

Las infecciones por gram positivos- *streptococco viridans* oral provienen de la micro flora del propio paciente, particularmente de aquella que habita en la superficie de la mucosa oral y de tracto gastrointestinal. Se ha observado un cambio en la etiología de las infecciones en pacientes con malignidad hematológica de bacilos gram negativos a cocos gram positivos, los cuales son ahora aislados en tres de cada cuatro infecciones en estos pacientes. La aclorhidria inducida por drogas y el uso de profilaxis antimicrobiana con fluoroquinolonas contribuyen al desarrollo de bacteriemia por estreptococo viridans. ^{4,6}

También es frecuente la bacteriemia por estafilococo coagulasa negativo (SCN) se relaciona frecuentemente con el uso de catéteres venosos centrales ya que es un componente de la micro flora cutánea. Sin embargo el SCN también esta presente en la flora endógena de la mucosa de cavidad oral u tracto gastrointestinal de pacientes neutropénicos ^{4,6}

La *Escherichia coli* y la *Klebsiella* continúan siendo las causas más comunes de la bacteriemia por bacilos gram-negativos, aunque la *Pseudomona aeruginosa* representa 14% de las bacterias aisladas y se asocia a mayor mortalidad (40%) a pesar de la terapia antibiótica empírica. Patógenos inusuales pero más resistentes como las especies de *Acinetobacter*, *Stenophomonas maltophilia* y *Capnocytophaga* son ocasionalmente aisladas y se relacionan a mucositis oral o gastrointestinal. ⁶

La severidad del daño a mucosas es un predictor independiente de infecciones por anaerobios, las cuales ocurren en 23 de 611 pacientes trasplantados con una tasa

de 4 infecciones por cada 100 procedimientos. El agente más frecuentemente aislado es el *Fusobacterium nucleatum*.^{4,6}

Enterocolitis neutropénica

La enterocolitis neutropénica (NE) o tiflitis es el ejemplo más severo del daño a mucosas inducido por terapia citotóxica y no puede ser diagnosticado únicamente por signos clínicos como fiebre, dolor abdominal y diarrea. La mortalidad varía del 40% al 90% dependiendo de los criterios de selección. Los pacientes con cuadro clínico compatible con EN que se someten a ultrasonido pueden clasificarse por el grosor de la pared intestinal de acuerdo a esta se dice que un grosor mayor a 10 mm conlleva un pronóstico pobre. Esta severa complicación ilustra como el delicado balance entre el huésped y la micro flora puede verse totalmente alterado por el daño a mucosas por uso prolongado de profilaxis antibiótica. La necrosis de las superficies mucosas provee de un portal de entrada a múltiples bacterias productoras de toxinas como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Clostridium*. Los agentes fúngicos fueron aislados en autopsias en mas de 50% de pacientes, quienes murieron por NE.^{6,7}

Infecciones por *Candida*

La *Candida* es un hongo comensal que normalmente habita las superficies mucosas del tracto digestivo y la vagina. La adherencia a estas superficies parece ser un prerrequisito para la infección local de la mucosa y la enfermedad invasiva subsecuente, ya que la vigilancia mediante cultivos de pacientes hematológicos ha mostrado que la colonización invariablemente precede a la infección. La infección oral local por *Candida* en la mucositis incrementa la incomodidad y el dolor asociado y reduce la ingesta oral. El daño a mucosas es un factor de riesgo para candidiasis invasiva (candidemia o candidiasis hepatoesplénica) en pacientes que reciben terapia antineoplásica. Los pacientes con leucemias que se encuentran en tratamiento de inducción a la remisión que contienen altas dosis de citarabina o antraciclicos tienen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad invasiva. Estos datos apoyan la teoría de que el daño a mucosas provee de un portal de entrada a

microorganismos comensales de vía oral y gastrointestinal a la circulación sistémica. La habilidad de tratar o prevenir la mucositis es un paso importante para disminuir las complicaciones infecciosas que experimentan los pacientes que se encuentran en quimioterapia intensiva.^{6,8}

Malnutrición

El metabolismo en pacientes en tratamiento citotóxico intensivo cambia a lo largo del tiempo con el mayor gasto energético a los 14 días de la quimioterapia, lo cual incrementa el riesgo a infecciones y correlaciona con el día máximo de neutropenia posterior a quimioterapia la cual ocurre en promedio entre los días 14 y 21 para la mayoría de los agentes. La ingesta oral no es adecuada y la desnutrición así como la pérdida severa de peso puede ocurrir con o sin nutrición parenteral total.⁶

Tratamiento de mucositis

Todos los intentos para prevenir o disminuir la mucositis oral incluyendo tratamiento tópico con clorhexidina y otros muchos productos han fallado. Existen actualmente en estudio suplementos parenterales de glutamina con resultados poco alentadores, que no muestran mejoría ni disminución en infecciones. Los pacientes con quimioterapia intensa se benefician con la administración tópico o sistémico de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).⁶

Evaluación de la estratificación del riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con neoplasias

Talcott y sus colaboradores fueron los primeros en desarrollar una herramienta prospectiva válida para la valoración de riesgos. Antes de eso, sólo se había utilizado en estudios, postulados por Kern y sus colaboradores, una variedad de criterios de exclusión para la predicción de pacientes en riesgo bajo de complicaciones infecciosas graves, tales como la presencia de falla renal, shock, falla respiratoria, estatus VIH, recepción de terapia intravenosa de apoyo, trasplante médula ósea alogénico, infecciones relacionadas a catéteres, infección SNC o riesgo de muerte dentro de 48 horas. Los siguientes factores fueron propuestos por Freifeld y sus colaboradores: inestabilidad hemodinámica, dolor abdominal, náusea o vómito, diarrea, cambios neurológicos o mentales, infiltrados pulmonares nuevos, infecciones relacionadas a catéteres e insuficiencia renal o hepática. El modelo clínico de Talcott y sus colaboradores consistía de factores clínicos evaluables dentro de las 24 horas de admisión e involucraba cuatro categorías de pacientes. Las categorías I, II y III incluían pacientes en alto riesgo; aquéllos hospitalizados cuando se presentó la FN (categoría I): pacientes externos que se presentaron con comorbilidad aguda grave, la cual pudo ser la razón de la hospitalización independiente de la fiebre y la leucopenia (categoría II); y pacientes sin comorbilidad aguda pero con cáncer no controlado (leucemia no en remisión completa y otros cánceres que progresaron durante el último régimen de quimioterapia evaluado). Las complicaciones en los grupos I a III fueron mayores de 30% comparados con 2% en el grupo IV, el cual incluía pacientes que no poseían factores de riesgo presentes en los otros grupos. Después, Klastersky y sus colaboradores postularon un sistema de puntuación basado en el modelo predictivo de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), el cual consistía en siete variables con una puntuación máxima de 26:

1. Carga de enfermedad con síntomas moderados (puntuación 3) o leves (puntuación 5) o ausentes (puntuación 5).
2. Ausencia de hipotensión (puntuación 5).

3. Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (puntuación 4).
4. Presencia de tumor sólido (4) o sin historial de infección micótica previa en caso de neoplasias malignas hematológicas (puntuación 4).
5. Estatus de paciente externo (puntuación 3).
6. Ausencia de deshidratación (puntuación 3).
7. Edad menor a los 60 años para adultos (puntuación 2).

Comparado con el modelo de Talcott, éste ofrece una sensibilidad mayor (71% contra 30%) y menos errores de cálculo en la identificación de pacientes de bajo riesgo a un costo de menor especificidad (68% contra 90%). Una puntuación mayor que o igual a 21 predice un riesgo menor de 5% de complicaciones graves durante un episodio de FN y una mortalidad muy baja (<1%). Una encuesta prospectiva ha validado el índice MASCC en 611 episodios de FN en una población en una población de pacientes mixta con tumores sólidos o leucemia. El grupo con el índice MASCC mayor que o igual a 21 representa casi 70% de una población no seleccionada de pacientes con FN. Un porcentaje significativo (aproximadamente 50%) de estos pacientes son elegibles para tratamiento con antibióticos administrados vía oral y pueden ser dados de alta pronto y con seguridad del hospital después de un periodo corto de observación (24-48 horas). El 30% restante tienen un riesgo mucho mayor de complicaciones (25%) y muerte (14%) durante el episodio de FN y deben estar bajo seguimiento estricto en el hospital mientras reciben antibióticos intravenosos. No está claro si algunos de estos pacientes pudieran beneficiarse de terapias más agresivas (ie. Combinación de antibióticos o adición de factores de crecimiento). La distinción de este grupo de pacientes entre aquéllos con índice MASCC menores a 21 es un reto para los sistemas de validación por puntuación, debido a que los pacientes en la categoría de alto riesgo pueden no ser idénticos: una puntuación de 7 a 14 tienen una mortalidad que es dos veces la mortalidad en pacientes con una puntuación de 19 a 20.^{1, 2, 3, 9,10}

La FUIO parece tener una presentación benigna, presente con más frecuencia en pacientes de bajo riesgo (49% contra 35% en pacientes de alto riesgo). Los

pacientes de alto riesgo son muchas veces bacterémicos con Gram negativas (59% contra 31%) y menos veces con Gram positivas (38% contra 62%). Los pacientes bacterémicos de alto riesgo tienen una mayor tasa de complicaciones (68% contra 24%) y de mortalidad (28% contra 2%). Una tasa de 45% de mortalidad acompaña a los pacientes de alto riesgo comparada con ninguna muerte en el grupo de bajo riesgo. Las diferencias son menos impresionantes entre los grupos de alto y bajo riesgo en la subpoblación de pacientes con bacteriemia Gram positiva. Los pacientes de alto riesgo con neutropenia febril tienen una duración considerablemente más alta de neutropenia y una incidencia mayor de complicaciones entre los pacientes que no responden a la terapia empírica inicial, mientras que carecen de diferencias en complicaciones y mortalidad entre pacientes con tumores sólidos y aquellos con neoplasias hematológicas malignas.¹

Evaluación clínica inicial

A pesar del hecho de que FOU, como término, implica la ausencia de señales de una infección localizada, la evaluación clínica del paciente con FN debe ser exhaustiva y repetida diariamente mientras dure el episodio febril. Aunque las señales pueden ser mínimas, se debe mencionar que los sitios más comunes de infección en pacientes con FN, observados durante los primeros ensayos EORTC consecutivos, son los pulmones (25%); la boca y la faringe (25%); tejidos blandos; piel y sitios de catéteres venosos centrales (15%); el perineo (10%); y con menor frecuencia el tracto gastrointestinal y urinario (5%) y los senos nasales (5%). Todos estos sitios sirven como puertas de entrada de patógenos ofensivos.^{1,2,11}

Durante la evaluación inicial cualquier información que lleve a una probable infección oculta debe recopilarse. Desde el historial del paciente, las partes incluyen el tipo y tiempo de quimioterapia antineoplásica; exposiciones ambientales; contacto con personas con enfermedades virales (resfriados comunes, varicela, sarampión y así sucesivamente); la administración de antibióticos y antimicóticos ya sea como profilaxis o como tratamiento de

enfermedades previas; alergias conocidas e interacciones de fármacos: y transfusión reciente de sangre o productos sanguíneos.^{1,11,12}

El examen físico inicial debe incluir una búsqueda cuidadosa de sitios potenciales de infección, como son la orofaringe, la piel y los pliegues cutáneos, la axila, el perineo, las uñas, los ojos, los senos, sitios de acceso vascular y los pulmones. Si la FN se presenta como FUI, el examen físico inicial no es revelador, pero se debe de repetir a diario haciendo una búsqueda de nódulos cutáneos, úlceras, ectima gangrenoso, escaras negras, dolor en el perineo, dolor facial o sinusal e hinchazón o enrojecimiento en los ojos documentando la infección clínica de etiología microbiana o micótica. Los signos vitales, la producción de orina, los parámetros de función respiratoria y el estado mental deben ser evaluados y monitoreados, debido a que la inestabilidad hemodinámica, la hipoxemia y la confusión son signos de deterioro clínico y complicaciones infecciosas que amenazan la vida.^{1, 2, 11, 12}

Evaluación de laboratorio

La evaluación de laboratorio de todos los pacientes con FN debe incluir exámenes de conteo sanguíneo completos y bioquímicos y dos series de cultivos de sangre. Si existe un catéter venoso central es obligatoria una serie de cultivos extraídos uno de la vena periférica y los otros de cada lumen del catéter venoso central para que sirvan como criterio de diagnóstico de infección en el torrente sanguíneo relacionada con catéteres, especialmente si el tiempo diferencial de positividad es utilizado como método de diagnóstico (ie, el cultivo de sangre extraído centralmente se vuelve positivo ≥ 120 minutos antes comparado con la muestra extraída periféricamente). También se recomiendan los cultivos de orina aunque no se presenten piuria y disuria ya que la neutropenia mitiga estas señales de infección en el tracto urinario. Las muestras de esputo expectorado son procesadas y cultivadas aún en ausencia de neutrófilos en la cepa Gram por las razón mencionada anteriormente. Los cultivos de otros sitios se mandan si existe la sospecha clínica de infección. La detección de flora normal no está indicada debido a que no se ha probado útil y rentable en la identificación temprana del

patógeno causante. La detección de patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR), tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) o patógenos MDR Gram negativos es recomendada sólo con propósitos de control de la infección (aislamiento o cohorte).^{1,2,5}

Se debe de hacer una radiografía torácica al inicio, aunque no se espera que sea abdominal aún cuando se presente neumonía, para comparaciones posteriores. Se debe repetir si persiste la FUE acompañada de una tomografía axial computarizada de alta resolución del tórax, la cual puede revelar signos tempranos de neumonía micótica (el “signo del halo” en hifomicosis pulmonar). El dolor abdominal en el lado derecho y la distensión debe seguirse de una TAC de abdomen, la cual puede revelar un engrosamiento de la pared intestinal (>4 mm), indicativo de tiflitis o enterocolitis neutropénica. Un ultrasonido o un examen TAC del abdomen puede resultar útil en el caso de FUE persistente después de la recuperación de niveles normales del conteo neutrófilo, donde múltiples lesiones hipodensas del hígado y el bazo sugieren candidiasis crónica diseminada en la forma de candidiasis hepatoesplénica (una condición sin otros síntomas o signos más que fiebre, aumento de fosfatasa alcalina sérica y cultivos de sangre negativos, que requieren la administración de tratamiento antimicótica por la duración de los ciclos quimioterapéuticos y por ≥ 6 meses después).^{1, 2, 5, 11, 12}

En vista de que las infecciones bacterianas agudas y en especial las infecciones bacterémicas tienen una mayor tasa de complicaciones y de mortalidad, comparada con la FUE que no representa una infección oculta, es de utilidad tener marcadores indicativos para el tratamiento exitoso del episodio febril en el paciente neutropénico, para el caso de FUE, de origen infeccioso y bacteriano de la fiebre. Las concentraciones séricas de varias proteínas de la fase aguda (ie, proteína C reactiva), citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interleucina-1, interferon- γ , interleucina-6, interleucina-8) y moléculas de adhesión solubles (E-selectina soluble, molécula 1 de adhesión celular vascular, molécula de adhesión intercelular 1) han sido investigadas en cuanto a si éstas pueden

contribuir en identificar infecciones como la causa de la fiebre neutropénica. Desafortunadamente, los valores predictivos de todos estos parámetros, basados en la pequeña cantidad e inconsistencia de la información disponible, son demasiado bajos como para influenciar las decisiones sobre el tratamiento inicial clínicamente basadas en pacientes con fiebre neutropénica. Más recientemente, la procalcitonina (PCT), un precursor de la calcitonina ha demostrado aumentar en infección bacteriana sistémica especialmente si se presenta sepsis grave. En humanos saludables, los niveles de PCT son casi indetectables (<0.1 ng/mL). La PCT fue medida a diario y por la duración total del episodio febril en pacientes con neutropenia y cáncer en varios estudios y se encontró que ésta aumenta las infecciones sistémicas graves (valores >5 ng/mL), con niveles particularmente elevados en pacientes con bacteriemia y sepsis aguda, mientras que los niveles permanecían mucho más bajos (≤ 0.1 ng/mL) en infecciones virales o localizadas. En uno de los estudios se obtuvieron muestras de sangre de 115 pacientes con FN para determinar los niveles de PCT antes de que comenzara la fiebre y diariamente hasta la resolución de la fiebre. El aumento en los niveles PCT apareció pronto, con valores de mediana en el primer día de fiebre de 8.23 ng/mL en pacientes con bacteriemia, comparados con 0.86 ng/mL en pacientes con infecciones bacterianas localizadas ($P<.017$); 2.62 ng/mL en pacientes con sepsis grave; y 0.57 ng/mL en pacientes con infecciones clínicamente localizadas ($P<.001$). Una disminución dramática de los niveles de OCT fue documentada después de la resolución de la infección, mientras que se señalaron elevaciones cuando las infecciones empeoraron, lo que indicaba que la PCT también puede servir como un marcador de utilidad para el seguimiento de pacientes durante el episodio febril. También se encontraron niveles de PCT pronunciados en pacientes con FOU quienes estaban respondiendo a quimioterapia antimicrobiana (indicativos de infección oculta), comparados con los que no respondían al tratamiento con antibióticos. En otros estudios no se encontró aumento en los niveles de PCT durante bacteriemia estafilococcica coagulasa negativa(CNS), mientras que en sólo uno de los estudios se reportaron niveles mayores de 3 ng/mL en pacientes trasplante de médula ósea con aspergilosis invasiva (IA). Por

el momento, debido a la baja sensibilidad y especificidad, la PCT ayuda muy poco o nada en el diagnóstico de infecciones micóticas invasivas (IFI). La información acumulada le ofrece a la PCT un rango de sensibilidad de 40% a 83% y un rango de especificidad de de 64% a 100% que dependen de la gravedad de la infección subyacente y del valor de corte utilizado. Es más potente su valor de pronóstico negativo (NPV) para la presencia de infección bacteriana cuando los niveles son menores de 0.5 ng/mL, que es mayor al 85%. La PCT probablemente tiene valores menores en huéspedes neutropénicos que necesitan valores de corte más bajos en la evaluación del riesgo de infección. En un estudio con 95 pacientes de FN, el bajar los valores de corte de PCT a 0.2 ng/mL podía predecir fuertemente (97.1%-98.4%) el origen infeccioso de la fiebre. Si se va a utilizar la evaluación de PCT, las mediciones en serie son más útiles que una determinación aislada. El valor de la PCT como herramienta de pronóstico o de modificación del tratamiento fue estudiada prospectivamente en 101 episodios de neutropenia inducida por fiebre y quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas malignas. Valores menores o iguales a 0.4 ng/mL tres días después de que comenzó la fiebre exhibieron 91% a 100% de NPV para la detección de complicaciones, mientras que los valores diarios menores o iguales a 0.4 ng/mL para los primeros predijeron con precisión la falta de complicaciones posteriores.^{1,2}

Un asunto relevante estudiado recientemente es la evaluación prospectiva de la PCT en un contexto de FN y el reto de poder distinguir entre los pacientes de bajo o alto riesgo de complicaciones y como esto se compara y combina con los criterios de Talcott y MASCC. La adición de la PCT a las escalas de evaluación clínica de riesgo, aunque no en una forma estadística significativa, pareció aumentar la sensibilidad de 60% a 87% para la predicción de bacteriemia y de 70% a 90% para predecir el fracaso del tratamiento. De manera más importante, incrementó el NPV para la detección de bacteriemia o el fracaso del tratamiento hasta 98%, un factor determinante para decidir si un paciente puede ser dado de alta con seguridad y tratado en una base de paciente externo.¹

La proteína C reactiva es una proteína de la fase aguda que se ha probado menos útil en la distinción de infección oculta durante un episodio de FOU en pacientes con FN, correlacionándose más con el curso de la fiebre que con el de la infección y su valor puede verse afectado por la enfermedad subyacente o la presencia de la enfermedad injerto contra huésped. Aumenta tarde en el curso de la infección (≥ 3 días después del comienzo de la fiebre) y su normalización también se prolonga debido a una larga vida media. Se ha reportado que una serie de mediciones de proteína C reactiva puede ser de ayuda para predecir rotundamente la mortalidad, con dos mediciones bajas consecutivas que tengan un buen NPV para la presencia de infección y estable, valores en aumento consecutivos (niveles >200 mg/L) en pacientes aún febriles el quinto día del episodio febril. En un estudio reciente los niveles de PCT y de interleucina-6 variaban significativamente entre episodios bacterémicos y no bacterémicos de FOU y neutropenia, mientras que no se encontraron diferencias en las concentraciones de proteína C reactiva lo que indica que la PCT y la interleucina 6 son marcadores más confiables que la proteína C reactiva para predecir bacteriemia en pacientes con FN. ¹

Las infecciones micóticas, en particular aquellas causadas por moho, tienen señales mínimas y los cultivos son con frecuencia negativos (excepto por 60% de probabilidad de cultivos de sangre positivos para fusariosis). La detección de anticuerpos específicos o de antígenos micóticos o metabolitos micóticos circulantes está siendo investigada para llevar al diagnóstico temprano o preventivo de infecciones micóticas. Entre los más prometedores están los antígenos de *Candida* y los anticuerpos en combinación, el galactomanano de *Aspergillus* (GM) (un componente importante de la pared celular *Aspergillus* detectado en el lavado broncoalveolar (LBA) y la sangre y recientemente en el fluido cerebroespinal) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Aspergillus*. ^{8, 13}

El GM en sangre, LBA o fluido cerebroespinal se ha incorporado como criterio micológico en las nuevas definiciones para enfermedad invasiva micótica

probable. Por consiguiente, en un estudio reciente Maertens y sus colaboradores investigaron el uso clínico de la detección de GM en serie, incorporaron sus valores en un algoritmo para el tratamiento antimicótico de 117 episodios de FN. Como resultado, notaron una reducción de 78% en el uso de antimicótico sin ningún efecto en la respuesta general o en la supervivencia.^{1, 14}

La mayoría de los pacientes que desarrollan fiebre durante la neutropenia no tienen sitio identificable de infección y tienen hemocultivos negativos. Sin embargo las guías recomiendan que todos los pacientes con fiebre y neutropenia reciban tratamiento antibiótico empírico de forma urgente iniciándolo a las 2 horas de la presentación ya que las infecciones progresan rápidamente en estos pacientes.²

El cultivo de médula ósea se considera superior al cultivo sanguíneo en la evaluación de fiebre de origen desconocido. Los cultivos de médula ósea se realizan en la evaluación de fiebre de origen desconocido usualmente conjuntamente con hemocultivos, cultivos de líquidos corporales y tejidos. Los cultivos de médula ósea son frecuentemente positivos cuando los hemocultivos son negativos especialmente en caso de fiebres entéricas. En casos de infección por salmonella el cultivo de médula ósea incrementa el diagnóstico tres veces comparado con los hemocultivos. Jha y sus colaboradores realizaron un estudio comparativo entre cultivos de médula ósea y hemocultivos en fiebre de origen desconocido encontrando crecimiento bacteriano en 15.78% de los cultivos de médula ósea contra 5.26% de los hemocultivos. En estudios similares se ha encontrado de un 1% a un 59% de crecimiento bacteriano en cultivos de médula ósea realizados en pacientes con fiebre de origen desconocido. Los organismos más frecuentemente aislados en cultivos de médula ósea son: *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi-A*, *Enterococcus* spp y bacilos Gram-negativos. La *Salmonella typhi* y la *Salmonella paratyphi-A* juntas constituyen el 44.44 % de los cultivos de médula ósea positivos. En un estudio conducido por Haq y colaboradores las infecciones representaron el 63.21% de los casos de fiebre de origen desconocido. En pacientes con fiebre de origen desconocido debe realizarse cultivo de médula ósea únicamente si los

cultivos sanguíneos y de otros líquidos corporales y tejidos han sido inconclusos de forma repetida. El examen de la médula ósea es una parte importante en la investigación de la fiebre de origen desconocido, sin embargo por si misma es insuficiente para determinar la etiología en todos los casos. ¹⁵

Eliahou Bishburg y colaboradores realizaron un estudio sobre la utilidad del cultivo de médula ósea en el diagnóstico de enfermedades infecciosas en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida con fiebre sin foco infeccioso identificable. En este estudio se encontró que el aspirado y cultivo de médula ósea lleva al diagnóstico microbiológico en pacientes inmunocomprometidos en 42% de los casos, cabe mencionar que no se produjeron complicaciones del procedimiento en este estudio por lo que se concluyo que el cultivo de médula ósea es un procedimiento invasivo con baja morbilidad valioso en los pacientes febriles con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. ¹⁶

Espectro de infección

Las infecciones bacterianas son las causas más comunes de infección y por lo menos la mitad de los pacientes con fiebre y neutropenia con menos de 100 cels/mm³ tienen bacteriemia. Los hongos son causas secundarias de infecciones en pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro. Los principales sitios de infección son el tracto gastrointestinal, los accesos vasculares y el pulmón.⁵

Infecciones bacterianas

El espectro de infecciones bacterianas en pacientes con fiebre neutropénicos ha cambiado en las pasadas tres décadas. Entre 1970 y 1980 los bacilos entéricos Gram-negativos, como la *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Enterobacter* predominaban siendo responsables de 60 a 70% de los casos, mientras que los organismos Gram-positivos, como el *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, y especies de *Streptococcal* representaban del 20 al 30% de las infecciones. En la década de 1990, las infecciones por Gram-positivos empezaron a sobrepasar a las infecciones por Gram-negativos. El cambio se puede atribuir al uso rutinario de catéteres venosos centrales, el uso de profilaxis con quinolonas, y el uso de inhibidores de la bomba de protones. La bacteriemia por anaerobios ocurre en menos del 5% de los pacientes que tienen neutropenia febril y no ha cambiado en los últimos 30 años. Pacientes que tienen infecciones intra-abdominales, colitis neutropénica, abscesos peri rectales o periodontales están en riesgo de bacteriemia por anaerobios.^{4, 5, 17, 18}

Actualmente el *staphylococcus* coagulasa negativo es el agente etiológico más frecuente aislado en cultivos sanguíneos (hemocultivos).¹⁷

La emergencia de organismos nosocomiales resistentes también tiene un impacto en los pacientes neutropénicos. Particularmente el *S aureus* meticilin-resistente (MRSA) y el *Enterococci* resistente a vancomicina aumentaron su frecuencia en la década de 1990. Este incremento tuvo un impacto significativo en la elección de antimicrobianos terapéuticos. Otro grupo de organismos que se han encontrado como causa de bacteriemia en pacientes con cáncer y trasplante de células madre

hematopoyéticas de forma cada vez más frecuente es el *Streptococcus viridans*. La fuente de infección en el escenario de la mucositis es la orofaringe (ya comentado previamente) y puede manifestarse como síndrome de choque tóxico.
2, 5

El *Streptococcus viridans* se ha convertido en uno de los organismos Gram-positivos más importantes en pacientes con neutropenia, se han involucrado también frecuentemente *Streptococcus mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* y *S. millerei*. La mayoría de los pacientes se presentarán con fiebre y bacteriemia que rápidamente responde a antibióticos. Sin embargo 10% desarrollarán síndrome de choque tóxico con fiebre, hipotensión, rash difuso o descamación subsecuente así como desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad se ha observado del 6% al 30%. Un factor de riesgo mayor parece ser el uso de antibióticos profilácticos en el contexto de mucositis severa. Se ha documentado un incremento en la resistencia del *Streptococcus viridans* a la penicilina y cefalosporinas de segunda generación la cual tiene un impacto en la elección del manejo antibiótico empírico.¹⁷

El enterococo se está convirtiendo en uno de los agentes más comunes colonizantes en pacientes con neutropenia, esto se asocia a un incremento en su incidencia en infecciones nosocomiales. De estos organismos el *E. faecium* se está convirtiendo en el agente predominante sobre el *E. faecalis*. Incluso en pacientes neutropénicos la colonización por estos agentes es más frecuente que la infección verdadera. Sin embargo en pacientes neutropénicos la bacteriemia por enterococos resistentes a vancomicina se asocia a una mortalidad mayor al 70%.

Una variedad de organismos Gram-negativos previamente no apreciados se han identificado como causas de infección en pacientes neutropénicos. Entre estos se han aislados *Stenotrophomonas maltophilia*, *Legionella*, *Alcaligenes xylosoxidans* y *Burkholderia cepacia*.^{2, 5, 17}

Durante la última década se ha incrementado la resistencia de los bacilos aerobios Gram-negativos a los antibióticos estándar. Se ha reportado resistencia de la

Pseudomonas aeruginosa a cefalosporinas de tercera generación en 9-12%, a imipenem en 8.3% y a ciprofloxacino es 13.3%. Las especies de *Enterobacter* tienen una tasa de resistencia de 10-21% a ceftazidima y piperacilina/tazobactam. La resistencia de bacilos Gram-negativos a ciprofloxacino se ha incrementado en unos centros incluso a 25% especialmente en pacientes en quienes se ha usado profilaxis.¹⁷

Las bacterias Gram-negativas con genes que confieren amplio espectro de β -lactámicas confieren una gran resistencia a antibióticos betalactámico entre estas encontramos principalmente especies de *Klebsiella* y *E. coli*. Los organismos productores de carbapenasa incluyendo *Klebsiella* y *P. aeruginosa* pueden causar infecciones refractarias a imipenem y meropenem. Organismos productores de carbapenasa de *Klebsiella pneumoniae* son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos. El reconocimiento de estos organismos requiere una cuidadosa interpretación de los antibiogramas específicos de cada hospital.²

La etiología infecciosa en los pacientes con fiebre y neutropenia asociada a neoplasias hematológicas ha sido objeto de estudio desde la década de los 70 debido a su importancia en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El primer estudio se comenzó en 1973, en este se determinó mediante hemocultivos y urocultivos que 71% de los pacientes presentaban bacteriemia por Gram negativos y 29% eran causados por Gram positivos. Esto ha cambiado a lo largo de los años como ya se ha mencionado previamente principalmente debido a la evolución en el tratamiento antibiótico así como nuevas quimioterapias. Existen más de 200 estudios de importancia acerca de los agentes etiológicos en pacientes con fiebre asociada a neutropenia y neoplasias, de estos existen tres meta análisis de reconocimiento internacional, las guías de la Infectious Diseases Society of America para el uso de agentes antimicrobiales en pacientes con neutropenia y cáncer, las guías de diagnóstico y manejo de pacientes con complicaciones infecciosas en pacientes críticamente enfermos con cáncer de las Clínicas de Norteamérica y la revisión de infecciones en el paciente neutropénico de la American Society of Hematology, de las cuales se realizó una revisión y de

los tres podemos concluir que las bacterias más frecuentes en pacientes con neutropenia y fiebre asociada son las mencionadas en la Tabla 1, las cuales coinciden con las mencionadas en los artículos de revisión de fiebre y neutropenia.
2,5,9,17,18 19

Tabla 1. Bacterias más frecuentemente implicadas en fiebre y neutropenia ^{2,5,9, 17,18}

Bacterias más frecuentemente implicadas en fiebre y neutropenia		
Gram Positivos Cocos y Bacilos	Gram Negativos Cocos y bacilos	Cocos y bacilos anaerobios
<i>Staphylococcus spp</i> <i>Coagulasa</i> <i>positives</i> <i>(Staphylococcus aureus)</i> <i>Coagulasa</i> <i>negatives</i> <i>(Staphylococcus epidermidis)</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacteroides spp</i> <i>Clostridium spp</i> <i>Fusobacterium spp</i>
<i>Streptococcus spp</i> <i>Streptococcus viridians</i> <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Proteus spp</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia spp</i>	<i>Peptococcus</i> y <i>Peptostreptococcus</i>
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>		
<i>Corynebacterium spp</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>		

Como precedente a este estudio se menciona a continuación algunos de los estudios revisados en estos meta análisis.

Hämäläinen y sus colaboradores publicaron en el 2008 un estudio en 290 pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda quienes se encontraban recibiendo quimioterapia y desarrollaban fiebre, en ellos se realizó hemocultivo encontrando que 165 casos fue positivo correspondiente al 59% siendo el agente más frecuente *Staphylococcus epidermidis*. La media de duración de neutropenia fue de 20 a 30 días, 13% desarrollaron sepsis y hubo una mortalidad del 11%.²⁰

En otro estudio publicado en el 2009 conducido por Kuittinen se estudiaron 319 pacientes recibiendo trasplante de médula ósea, 83% desarrollaron neutropenia febril, 5% de estos presentaron sepsis, con una mortalidad del 5%, 26% tuvieron hemocultivos positivos y 74% fueron negativos, los agentes causales más frecuentes fueron los cocos Gram positivos, siendo el más frecuente el *Staphylococcus epidermidis* en el 41% de los hemocultivos.²¹

Zinner realizó una revisión en 1999 en pacientes con neutropenia y cáncer, de 1991 a 1993 donde se encontraron hemocultivos positivos en 161 pacientes, 33% por Gram negativos y 67% por Gram positivos, siendo el agente causal más frecuente el *Streptococcus Viridans*.²²

Rintala y colaboradores realizaron un estudio en 126 pacientes con neoplasia hematológica en un periodo de 6 años estos desarrollaron 554 episodios de neutropenia febril, los hemocultivos fueron positivos en 19% de los casos, tuvieron una mortalidad del 23% debida a sepsis, es relevante mencionar que en este estudio no se encontró reducción en la positividad de hemocultivos debida a la profilaxis antibiótica, en los pacientes que no presentaban foco infeccioso clínico los hemocultivos fueron positivos en el 61%, las bacterias Gram positivas fueron las más frecuentemente aisladas.²³

En México no existen estudios similares en adultos, sin embargo los hay en niños, en el 2008 Martínez y colaboradores publicaron un estudio realizado en 106 niños con cáncer, neutropenia y fiebre, mediante hemocultivo, urocultivo, cultivo de

secreción bronquial y otras secreciones y cultivo de tejidos aislaron al microorganismo causal en 29.2% de los casos, de estos 35.4 correspondieron a Gram positivos, 61.2% a Gram negativos y 3.2% correspondió a *Candida*, el agente más frecuente fue la *P. aeruginosa*, este resultado es relevante ya que difiere de lo reportado en la literatura mundial.²⁴

En el 2006 Vázquez y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo en niños con neutropenia febril en 32 pacientes hematológicos se revisaron los microorganismos aislados en hemocultivos y su sensibilidad a antimicrobianos. En este estudio los bacilos Gram negativos se aislaron en 72% de los casos y de estos la *Klebsiella* fue el germen más frecuente.²⁵

Infecciones micóticas

Las infecciones causadas por organismos micóticos continúan teniendo un impacto significativo en la mortalidad de pacientes con cáncer. El factor de riesgo más común para infección micótica es el uso de esteroides y antibióticos, edad avanzada, daño tisular, intensidad de quimioterapia y la presencia de catéter venoso central. La *Candida* continúa siendo la causa más común de infecciones micóticas en pacientes con neutropenia, seguida de especies de *Aspergillus*. La candidemia es más frecuentemente causada por *Candida Albicans*, seguida de *C glabrata*, *C tropicalus* y *C parapsilosis*. La presentación clínica es amplia, variando de infecciones relacionadas a catéter, candidiasis localizada a un órgano y candidiasis diseminada.⁶

La aspergilosis se ve en 30% de los pacientes con neutropenia severa y afecta los pulmones y los senos nasales más frecuentemente. El *aspergillus fumigatus* es la especie más común que causa enfermedad invasiva. Está infección es común en pacientes receptores de trasplante de células madre, pacientes mayores de 18 años de edad y serología positiva para CMV.^{6, 8}

Tratamiento

La FN para pacientes con alto riesgo de complicaciones infecciosas constituye una emergencia médica. En 50% de los pacientes que presentan fiebre y neutropenia una infección oculta puede estar presente, mientras que en 20% de aquéllos con neutropenia grado 4, se presenta bacteriemia. ¹

El tratamiento antibiótico empírico debe administrarse de forma temprana a todos los pacientes que están neutropénicos a la aparición de la fiebre. En la selección del régimen antibiótico inicial se debe considerar el tipo, frecuencia y susceptibilidad antibiótica de los cultivos bacterianos de pacientes en el mismo hospital. ^{5, 26}

Los pacientes con alto riesgo (puntuación de MASCC menor a 21) requieren hospitalización para administración intravenosa de antibióticos empíricos con betalactámicos anti-pseudomona como cefepime, un carbapenémico (meropenem o imipenem) o piperacilina-tazobactam. Se pueden agregar otros antimicrobianos al esquema inicial para manejo de complicaciones como hipotensión y neumonía o si se comprueba resistencia antimicrobiana.

La vancomicina no está recomendada como tratamiento inicial en pacientes con neutropenia febril. Este agente debe considerarse con indicaciones específicas incluyendo sospecha de infección relacionada a catéter, infección cutánea o de tejidos blandos. neumonía o inestabilidad hemodinámica. ²⁷

Se debe considerar modificar el tratamiento inicial en pacientes con riesgo de infección con los siguientes organismos resistentes a antibióticos de primera elección o si la condición del paciente es inestable o cuenta con hemocultivo positivo o sospechoso de bacteria resistente. Se incluye aquí a el *Staphylococcus aureus*, enterococcus resistente a vancomicina, bacterias de amplio espectro productoras de betalactamasa y organismos productores de carbapenemicos incluyendo *Klebsiella pneumoniae* carbapenasa. ^{2, 9, 17, 28, 29}

Pacientes afebriles con neutropenia que tienen nuevos signos y síntomas sugestivos de infección deben ser evaluados y tratados como pacientes de alto riesgo.⁹

Pacientes de bajo riesgo deben recibir inicialmente tratamiento empírico oral o intravenoso de forma hospitalaria, y valorar posteriormente manejo ambulatorio de acuerdo a criterios clínicos. Se recomienda el uso de amoxicilina-clavulanato como tratamiento empírico oral. Otras monoterapias orales incluyen levofloxacino o ciprofloxacino, o en combinación el uso de ciprofloxacino y clindamicina han sido menos estudiados pero son frecuentemente usados.^{2, 29, 30, 31}

Los pacientes que reciben profilaxis con fluoroquinolonas no deben recibir tratamiento empírico con fluoroquinolonas.²

Los re-ingresos hospitalarios o las hospitalizaciones prolongadas son necesarias en casos de fiebre persistente o signos y síntomas de infección severa.

Muchos estudios no han demostrado diferencias significativas entre la monoterapia y la combinación de varios medicamentos para manejo empírico de la neutropenia febril no complicada. La monoterapia con ceftazidima puede evitarse por la resistencia extendida de β -lactamasas y β -lactamasas tipo 1. No se recomienda el uso de quinolonas y aminoglucósidos como monoterapia como droga inicial.²⁹

Las modificaciones al tratamiento inicial deben guiarse en base a los datos clínicos o microbiológicos. Las infecciones documentadas clínicamente o microbiológicamente deben ser tratadas con antibióticos adecuados a su localización y de acuerdo al antibiograma del organismo aislado. Si se ha iniciado cobertura para Gram-positivos con vancomicina u otros agentes se puede suspender después de 2 días si no hay evidencia de infección por Gram-positivos.

En pacientes que persisten hemodinámicamente inestables después del tratamiento inicial para neutropenia febril se debe ampliar el esquema antibiótico cubriendo Gram-negativos, Gram-positivos, anaerobios y hongos.^{2, 17}

Se puede simplificar el esquema de pacientes que han iniciado terapia oral o intravenosa si se mantienen clínicamente estables.

El determinante más importante para la suspensión exitosa de antibióticos es la cuenta absoluta de neutrófilos. Si la cuenta de neutrófilos es mayor o igual a 500 cels/mm³ y el paciente se mantiene afebril por 48hrs o más, y no hay infección identificada después de tres días de tratamiento los antibióticos se pueden retirar. Si se encuentra una etiología específica los antibióticos apropiados deben continuarse por un mínimo de 7 días. Si la cuenta de neutrófilos se mantiene igual o menor a 500 cels/mm³, y los pacientes están afebriles por 48 hrs el curso de antibióticos debe guiarse por el riesgo del paciente y está menos definido. Como alternativa en pacientes que continúan con neutropenia en quienes se ha completado un esquema adecuado de antibióticos y todos los signos y síntomas de infección han desaparecido se puede reiniciar profilaxis con fluoroquinolona oral hasta la recuperación medular.^{2,5}

La profilaxis con fluoroquinolonas debe considerarse en pacientes de alto riesgo en quienes se espera una neutropenia prolongada o profunda (cuenta absoluta de neutrófilos menor a 100 céls/mm³ por más de 7 días). Se ha evaluado de forma adecuada el uso de levofloxacino o ciprofloxacino y han demostrado ser equivalentemente eficaces, aunque se prefiere el levofloxacino en pacientes con alto riesgo de infecciones por estreptococo viridans asociadas a mucositis. No se recomienda el uso de profilaxis antibacteriana de forma rutinaria en pacientes con bajo riesgo en quienes se espera una duración menor a siete días de la neutropenia.^{2,9,17,30}

No existe indicación usual para el uso empírico de antivirales en el tratamiento de pacientes que tienen neutropenia a menos de que exista evidencia clínica o de laboratorio de infección viral. Los pacientes con serología positiva para virus del herpes simple quienes recibirán trasplante de células madre hematopoyéticas o quimioterapia de inducción en leucemias agudas deben recibir profilaxis con aciclovir. Solo debe indicarse tratamiento antiviral si hay evidencia clínica o de laboratorio de infección por virus de varicela-zoster o virus herpes simple. La

infección por virus de la influenza debe tratarse con inhibidores de neuraminidasa si la sepa infectante es susceptible. En el caso de brotes de influenza o de exposición a la misma los pacientes con neutropenia que se presenten con síntomas sugestivos de enfermedad por influenza deben tratarse empíricamente.

32

La cobertura empírica con antimicóticos debe considerarse en pacientes con alto riesgo quienes cursan con fiebre persistente después de 4 a 7 días de esquema antibacteriano de amplio espectro y en los que no se ha identificado el foco infeccioso. Se recomienda el uso empírico de antimicóticos en pacientes con fiebre después de 7 días de antibiótico y en quienes se espera una duración de la neutropenia mayor a 7 días. Aún no existen datos suficientes para recomendar un antimicótico específico. En pacientes con bajo riesgo, el riesgo de infección invasiva micótica es bajo, por lo tanto el uso rutinario de antimicóticos no es recomendado.^{8, 13}

La profilaxis contra la infección por *Candida* se recomienda en pacientes en quienes el riesgo de infección invasiva por cándida es significativa como son los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, pacientes en quimioterapia de inducción intensiva o de remisión intensiva o de rescate en leucemias agudas. Son alternativas aceptables el fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungin y caspofungina.^{2, 8}

La profilaxis contra infección invasiva por *Aspergillus* con posaconazol debe considerarse en pacientes seleccionados mayores de 13 años, en quimioterapia intensiva para leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico con riesgo significativo.^{2, 5, 8}

El uso rutinario de transfusión de granulocitos no es recomendado, El uso de factores estimulantes de colonias puede acortar la duración de la neutropenia pero no reduce la duración de la fiebre, el uso de antimicrobianos ni disminuye la mortalidad asociada a la infección. Se recomienda considerar su uso en pacientes en quienes se anticipa un riesgo de neutropenia febril mayor al 20% sin embargo

esta recomendación no está generalizada. Adicionalmente los factores estimulantes de colonias pueden ocasionar esplenomegalia y incrementar potencialmente el riesgo de ruptura esplénica.^{2, 33, 34}

Hospital General de Pachuca

El Hospital General de Pachuca da servicio a una población aproximada de 900,595 habitantes, durante el 2010 se hospitalizaron en esta unidad 11,942 pacientes mayores de 15 años, de los cuales 1,296 fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna lo cual corresponde al 10.8%. De los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna 205 correspondieron a pacientes hematológicos correspondientes al 15%. Durante el periodo comprendido del 12 de diciembre del 2008 al 12 de diciembre del 2010 se reportaron 15 pacientes con neutropenia febril con enfermedad hematológica, sin embargo sabemos que este número no es estadísticamente significativo ya que estos pacientes se engloban bajo el diagnóstico hematológico principal desconociéndose su verdadera incidencia. (Fuente: Archivo Clínico)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las complicaciones más comunes en el tratamiento de pacientes con cáncer hematológico son las infecciones. En muchos casos existen múltiples factores que predisponen a estos pacientes a infecciones como son la neutropenia inducida por el tratamiento o por afección a la médula ósea, hipogammaglobulinemia, disfunción de células T y daño a mucosas. Además las nuevas terapias quimioterapéuticas y antimicrobianas han cambiado el espectro de las infecciones que se observan en estos pacientes. La fiebre asociada a neutropenia es un síndrome que se espera en pacientes recibiendo tratamiento para cáncer hematológico. Su manejo en las últimas tres décadas incluye una administración temprana de terapia antibiótica empírica, una táctica que ha resultado en la reducción de la mortalidad. El mayor reto consiste en la administración del régimen empírico más apropiado que se adapte a la cambiante y evolucionante epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia así como las tasas de resistencia. Actualmente no existen estudios en nuestro medio acerca de los agentes etiológicos más frecuentes en los pacientes hematológicos con fiebre y neutropenia severa; así mismo se desconoce el comportamiento de las mismas con énfasis en el patrón de sensibilidad y resistencia antimicrobiana, información que compromete la eficacia del tratamiento antimicrobiano y protocolos de manejo de estos pacientes.

En el Hospital General de Pachuca ingresaron 205 pacientes con enfermedad hematológica en el 2010, reportándose 105 defunciones con diagnóstico hematológico en mayores de 15 años, lo que corresponde a una mortalidad del 55%. En el período comprendido del 26 de diciembre del 2008 al 25 de diciembre del 2010 se reportaron 15 pacientes con neutropenia febril, sin embargo el diagnóstico de neutropenia febril en nuestro hospital así como a nivel nacional no se reporta de forma adecuada ya que se engloba en el diagnóstico hematológico principal. Sin embargo se sabe por estadísticas internacionales que el 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas desarrollaran neutropenia febril lo que correspondería a 164 pacientes en el 2010. (Fuente: archivo clínico)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los agentes etiológicos que ocasionan infección en los pacientes hematológicos con neutropenia severa y fiebre, y cuál es su patrón de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en los pacientes hematológicos atendidos en el departamento de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca?

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar los agentes etiológicos infecciosos más frecuentes en los pacientes con patología hematológica diagnosticada que cursan con neutropenia severa y fiebre internados en el hospital general de Pachuca, así como mostrar su drogo-sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos usados en el tratamiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los agentes patógenos más frecuentes en los pacientes con patología hematológica que cursan con neutropenia severa y fiebre.
2. Conocer cuál es el tratamiento antimicrobiano más eficaz en esta patología de acuerdo al antibiograma de los microorganismos presentes.
3. Conocer los antimicrobianos con mayor resistencia por parte de los microorganismos de acuerdo al antibiograma de los mismos.
4. Evaluar la utilidad del mielocultivo, urocultivo y del hemocultivo como métodos diagnósticos para identificar microorganismos en pacientes con neutropenia severa y fiebre.

IV. JUSTIFICACIÓN

A pesar de los avances en prevención y tratamiento la neutropenia severa asociada a fiebre continua siendo la complicación más temida en pacientes con cáncer hematológico y quimioterapia, y es una causa mayor de morbilidad, gasto de recursos humanos y materiales y conlleva a retrasos y disminución en dosis quimioterapéutica comprometiendo la eficacia del tratamiento, siendo su mortalidad de hasta el 11% en E.U. La determinación y aislamiento de agentes etiológicos locales así como sus patrones de resistencia tienen una importancia crucial en la determinación del tratamiento empírico de elección.

A pesar de conformar la complicación más frecuente en pacientes hematológicos y principal causa de ingresos hospitalarios no existen estudios en nuestro medio en donde se demuestre la etiología más frecuente ni tampoco se cuenta con datos sobre la resistencia microbiana para anticiparse, brindar tratamiento oportuno y evitar espera de resultados de cultivos costosos y prolongados así como posibles complicaciones de un tratamiento inadecuado.

Al determinar cuáles son los agentes etiológicos más frecuentes, así como tratamiento más eficaz de acuerdo a resistencia y sensibilidad microbiana se reducirán costos y estancia hospitalaria, reduciendo morbi-mortalidad en pacientes hematológicos y mejorando respuesta a manejo quimioterapéutico.

Las infecciones en el paciente con fiebre y neutropenia severa en pacientes hematológicos son las complicaciones más graves y frecuentes en estos pacientes las cuales llevan a complicaciones como sepsis y choque séptico reportándose una mortalidad del 11%. El conocimiento del tratamiento de elección, tanto empírico como dirigido etiológicamente es de gran importancia para el éxito en su manejo, reduciendo tiempo de estancia hospitalaria, costos institucionales y por parte de los pacientes, así como reducción en morbi-mortalidad.

En México no existen estudios acerca de los agentes infecciosos en pacientes adultos con enfermedades hematológicas que presentan fiebre y neutropenia. Existen dos estudios realizados en pacientes pediátricos con estas características

que reportan en uno de ellos similitud entre los agentes patógenos reportados a nivel mundial y en el segundo difieren de estos. Se han mencionado ya dichos estudios en la sección de antecedentes. Esto obliga a estudiar la patología en pacientes adultos. Conocer la causística en nuestra población ayudara a mejorar el manejo de estos pacientes así como disminuir morbilidad y mortalidad.

Probablemente los agentes etiológicos en los pacientes hematológicos con neutropenia febril difieran de los reportados en la literatura mundial por lo tanto la terapéutica inicial que está basada en las guías internacionales debe ajustarse a nuestra población. Aunque no existen estadísticas en nuestra población (adulta) podemos asumir que está terapéutica no tiene la eficiencia reportada a nivel mundial debido a lo siguiente: los estudios internacionales reportan una mortalidad en estos pacientes que varía del 11% al 13%, la mortalidad reportada para pacientes hematológicos en nuestra unidad es del 51%. En el 2010 se hospitalizaron en el Hospital General de Pachuca 205 pacientes adultos por enfermedades hematológicas reportándose 105 defunciones (51%). (Fuente: archivo clínico) Por lo cual es de gran importancia conocer los agentes etiológicos infecciosos en nuestra población ya que sabemos que el 80% de los pacientes con enfermedades hematológicas desarrollaran neutropenia febril, por lo que podemos asumir que 84 de las defunciones reportadas fueron por neutropenia febril.

V. HIPÓTESIS DE TRABAJO

General:

Los agentes etiológicos más frecuentes causantes de fiebre e infección en pacientes con enfermedades hematológicas y neutropenia severa atendidos en el Hospital General de Pachuca van a diferir de los reportados en la literatura mundial así como su patrón de sensibilidad y resistencia antimicrobiana.

VI. METODOLOGÍA DESARROLLADA

LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN

Se realizó en el Hospital General de Pachuca correspondiente a una institución de segundo nivel de atención médica que es el centro de referencia de la Secretaría de Salud del estado de Hidalgo, el cual ofrece intervenciones ambulatorias y hospitalarias por especialidades básicas según el perfil epidemiológico de la población. Se llevó a cabo en el servicio de Medicina Interna.

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, comparativo

GRUPO DE ESTUDIO

Se captaron todos los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna portadores de enfermedad hematológica con presencia de neutropenia severa y fiebre, que se encontraron entre los 18 y los 70 años de edad, sin distinción de género. Se determinó la etiología, resistencia así como sensibilidad antimicrobiana mediante cultivo de orina, sangre y médula ósea.

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

- i. Pacientes entre los 18 y 70 años de edad
- ii. Sexo: ambos sexos
- iii. Presencia de cualquier enfermedad hematológica
- iv. Presencia de neutropenia severa
- v. Presencia de fiebre
- vi. Que el paciente acepte participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- i. Tratamiento antimicrobiano previo a toma de cultivos.
- ii. Pacientes con choque hipovolemico
- iii. Pacientes con hemofilia, desordenes hemorragiparos severos y coagulación intravascular diseminado

Criterios de eliminación

- i. Ausencia de reportes de cultivos
- ii. Abandono voluntario del estudio

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable independiente: Fiebre en pacientes con neutropenia severa

Variable dependiente: Agentes etiológicos infecciosos

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa discreta 18 a 70 años	Encuesta
Sexo	Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer	Percepción que tiene el entrevistado con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer	Cualitativa Dicotómica 1. Hombre 2. Mujer	Encuesta
Fiebre en neutropenia	Temperatura oral mayor o	Temperatura mayor a	Cuantitativa continua	Cédula de registro

severa	igual a 38.3°C en una medición única o mayor o igual a 38°C durante una hora o más en el contexto de una cuenta absoluta de neutrófilos < o igual a 500 cels/mm ³ .	38,3°C en una medición o mayor o igual a 38°C durante una hora tomada con termómetro en cavidad oral en pacientes con cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 cels/mm ³	38.0° C a 42.0°C	
Cuenta de neutrófilos absoluta	Medición en la biometría hemática del recuento de leucocitos neutrófilos absolutos	Cuenta de neutrófilos absolutos medida en la biometría hemática	Cuantitativa discreta 1-500 cels/mm ³	Cédula de registro
Etiología	Disciplina que se encarga de estudiar las causas de las distintas enfermedades que afectan a	Agente infeccioso identificado como causante de enfermedad en un	Cualitativa nominal Gram negativos Gram positivos Hongos Anaerobios	Cédula de registro

	los seres humanos	organismo,		
Sensibilidad y resistencia antimicrobiana	Capacidad o ineficacia de un antibiótico de inhibir el crecimiento bacteriano causante de un proceso infeccioso		Cualitativa Nominal 1. Sensible 2. Intermedia 3. Resistente	Cédula de registro
Hemocultivo	Cultivo microbiológico de la sangre, método diagnóstico empleado para detectar infecciones que se transmiten a través del torrente sanguíneo, bacteriemia o septicemias	Método diagnóstico en el que se toman 10 ml de sangre a través de venopunción y se inyecta en un medio de cultivo, en específico para organismos anaerobios y aerobios.	Cualitativa nominal: 1. No desarrollo bacteriano 2. Positiva 3. Negativa	Cédula de registro
Urocultivo	Prueba diagnóstica que determina si existe una infección de	Método diagnóstico que investiga la presencia de bacterias	Cualitativa nominal 1. No desarrollo bacteriano 2. Positiva 3. Negativa	Cédula de registro

	las vías urinarias.	en orina, su cantidad, especie y sensibilidad a los antibióticos		
Mielocultivo	Cultivo microbiológico de la médula ósea	Método diagnóstico que determina si existe infección en la médula ósea mediante aspirado de la misma e inoculación en medio de cultivo	Cualitativa nominal: 1. No desarrollo bacteriano 2. Positiva 3. Negativa	Cédula de registro
Duración de fiebre y neutropenia al momento del estudio	Tiempo transcurrido desde el inicio de la fiebre y neutropenia (definida previamente) a la toma de muestra para hemocultivo así como para	Número de horas transcurridas desde el inicio de la fiebre hasta el momento de toma de cultivos.	Cuantitativa discreta 1. Número de horas	Cédula de registro

	mielocultivo			
Estancia hospitalaria	Tiempo de tratamiento hospitalario	Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalaria hasta el alta médica	Cuantitativa discreta 1. Número de días	Cédula de registro

VII. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Fiebre en neutropenia severa: Temperatura oral mayor o igual a 38.3°C en una medición única o mayor o igual a 38°C durante una hora o más en el contexto de una cuenta absoluta de neutrófilos < o igual a 500 cels/mm³.

Enfermedades hematológicas: Las enfermedades hematológicas afectan la producción de sangre y sus componentes; línea eritroide, línea granulocitaria, línea megacariocítica, proteínas plasmáticas y la hemostasia.

Etiología: Disciplina que se encarga de estudiar las causas de las distintas enfermedades que afectan a los seres humanos

Hemocultivo: Cultivo microbiológico de la sangre, método diagnóstico empleado para detectar infecciones que se transmiten a través del torrente sanguíneo , bacteriemia o septicemias

Urocultivo: Cultivo microbiológico de la orina, método diagnóstico que investiga la presencia de bacterias en orina, su cantidad, especie y sensibilidad a los antibióticos

Mielocultivo: Método diagnóstico que determina si existe infección en la médula ósea mediante aspirado de la misma e inoculación en medio de cultivo

Sensibilidad antimicrobiana: Nivel de actividad antibacteriana en el sitio de infección que sea suficiente para inhibir los microorganismos infectantes.

Resistencia antimicrobiana: Capacidad de un microorganismo para resistir la acción de los antibióticos. Puede ser natural, adquirida por mutación o mediante intercambio genético con otro organismo resistente.

Sensibilidad intermedia antimicrobiana: Cuando el éxito terapéutico es imprevisible. Se puede conseguir efecto terapéutico en ciertas condiciones (fuertes concentraciones locales o aumento de la posología).

Antimicrobiano: Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético que a bajas concentraciones mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos.

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se captarán pacientes que ingresaron a los servicios de urgencias y medicina interna con diagnóstico de enfermedad hematológica y que cursaron con fiebre y neutropenia severa que además cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo de estudio.

Se tomaron muestras de hemocultivo, urocultivo y mielocultivo a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión las cuales se analizaron por parte del personal de bacteriología del Hospital General de Pachuca.

Se obtuvo la información mediante la hoja de recolección de datos las cuales llevaron para su control un número progresivo, el nombre del paciente, género, reportes de hemocultivo y mielocultivo así como agentes etiológicos productores de la enfermedad, resistencia y sensibilidad antimicrobiana.

Se evaluarán la presencia de infección en los pacientes con fiebre y neutropenia severa identificando agentes etiológicos productores de la enfermedad mediante mielocultivo, urocultivo y hemocultivo, así como la resistencia y sensibilidad antimicrobiana a los patógenos presentes en el mismo.

Se evaluó y analizaron los datos recolectados y se hicieron las comparaciones entre los mismos.

Extracción de hemocultivo: Las muestras de sangre para hemocultivos se obtuvieron por venopunción de vena periférica.

Extracción de mielocultivo:

Aspirado en esternón:

Se seleccionó un nivel en el esternón a la altura del segundo o tercer espacio intercostal. El aspirado solo debe realizarse en la primera parte del cuerpo del esternón o del manubrio.

El paciente se colocó en posición supina

Se insertó la aguja ligeramente al lado de la línea media a 90 grados de la superficie del hueso

Usando técnica estéril, se realizó asepsia y antisepsia de la región.

Se colocó anestesia local en piel y tejido subcutáneo con lidocaína al 2% y posteriormente se anestesió el periostio inyectando pequeñas cantidades de lidocaína de forma repetida en diferentes sitios de la superficie del hueso.

Una vez que la anestesia local se logró se insertó la aguja de aspiración sosteniéndola perpendicular a la piel en el sitio marcado previamente y de forma gentil se avanzara al periostio. Al entrar a cavidad medular se removió el estilete y se colocó una jeringa de 20 ml a la aguja de aspiración, Se deberá aspiró 5 ml de contenido medular y se removió la jeringa. Las muestras se colocaron en el frasco de cultivo.

Se reinsertó el estilete y se removió la aguja con el estilete. Se aplicó presión en el sitio con una gaza durante tres minutos.³⁷

Extracción de urocultivo: Toma de muestra por micción. Se recogió en un recipiente estéril la orina procedente del chorro medio de la micción previo lavado escrupuloso de los genitales externos con detergentes antisépticos.³⁵

ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

- Se calcularon medidas de tendencia central: moda, mediana y desviación estándar de la edad, cuenta absoluta de neutrófilos, horas transcurridas con fiebre y días de estancia hospitalaria
- Se realizó análisis descriptivo de cada uno de los resultados del hemocultivo, urocultivo y mielocultivo

IX. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se consideró como de riesgo mayor que el mínimo.

Para los aspectos en materia ética sobre la investigación en seres humanos nos basamos en los artículos del REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD, título segundo, artículo 13, 14, 16 y 17 que de acuerdo a este último se clasificaría como:

Artículo 17- Se 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. Las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

Investigación con riesgo mayor que el mínimo: son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyen procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor del 2% del volumen circundante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

X. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Recursos humanos y físicos

- Captación de pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia en pacientes hematológicos por parte de la investigadora principal (Dra. Fabiola Cristina Bernal Badillo) que cumplan los criterios de inclusión
- Se brindó atención médica por parte del investigador principal de todos los pacientes incluidos en el protocolo de estudio.
- Personal médico (médicos residentes de medicina interna de segundo y tercer año) así como la investigadora principal (Dra. Fabiola Cristina Bernal Badillo) tomaron las muestras para hemocultivo, urocultivo y mielocultivo.

Recursos financieros

- Apoyo por el servicio de bacteriología del Hospital General de Pachuca quienes realizarán los hemocultivos, urocultivos y mielocultivos sin costo alguno para los pacientes.
- Se usó PC DELL Inspiron 1501 propiedad de la investigadora principal para captura y recolección de datos.

Hojas blancas (80) usadas para impresiones de formatos de recolección de información y consentimientos informados serán proporcionadas por el investigador principal, así mismo se usará impresora marca HP propiedad de la investigadora principal.

XI. HALLAZGOS

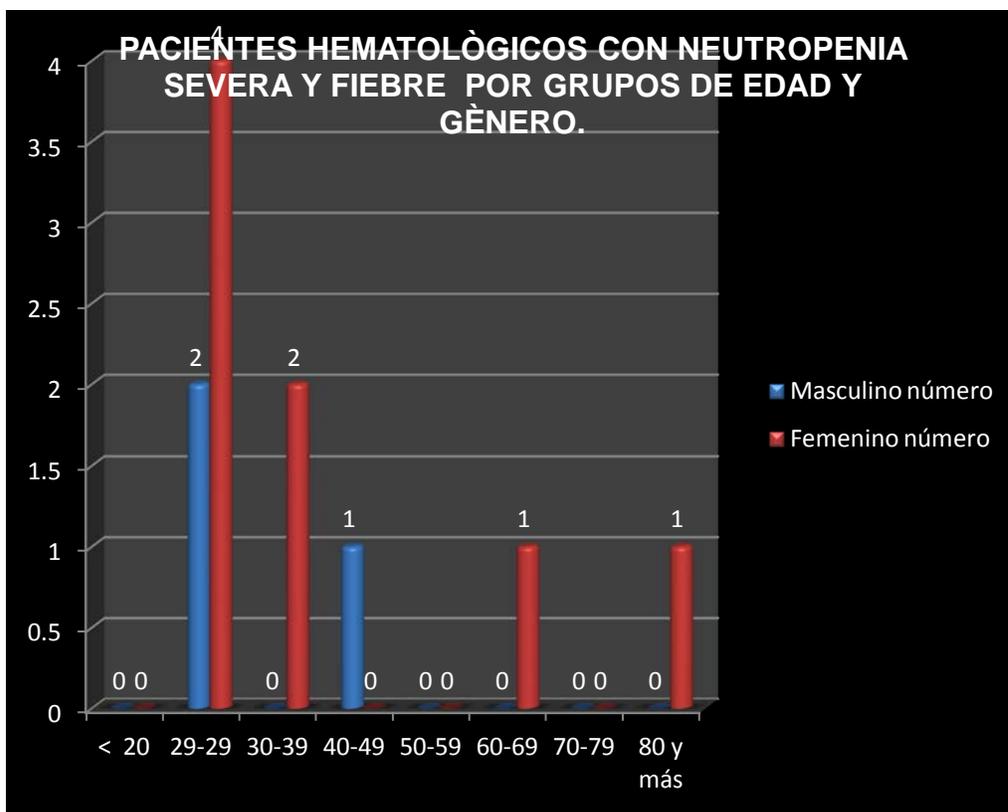
CUADRO No. 1 Pacientes Hematológicos con neutropenia severa y fiebre por grupos de edad y género.

GRUPOS DE EDAD.	Masculino número	%	Femenino número	%	Total	%
< 20	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20-29	2	18.1	4	36.3	6	54.55
30-39	0	0.0	2	18.1	2	18.18
40-49	1	9.09	0	0.0	1	9.09
50-59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
60-69	0	0.0	1	9.09	1	9.09
70-79	0	0.0	0	0.0	0	0.0
80 y más	0	0.0	1	9.09	1	9.09
TOTAL	3	27.2	8	72.7	11	100.0

Fuente: Hoja de captura de datos.

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DE DISPERSIÓN.- Al resumir la serie de las edades de los 11 integrantes de la muestra estudiada, se obtuvo una media de 37.55 años, mediana de 29 años, moda de 29 años; en relación a las medidas de dispersión, se obtuvo una desviación estándar de 20.97 y un error típico de 12.39: Para integrar el intervalo para un 95 % de confianza y poder realizar una aproximación estadística de las edades de la población total de pacientes hematológicos con neutropenia severa, se utiliza la media y la desviación estándar, quedando dicho intervalo: (por ser pequeña la muestra de pacientes, se toma el valor mínimo de las edades) 20-----79.49; en la muestra tomada, se obtuvo una edad mínima de 20 años y una máxima de 87 años, por lo tanto el intervalo

de confianza estimado si representa bien a toda la muestra de 11 pacientes atendidos, (Cuadro no. 1)



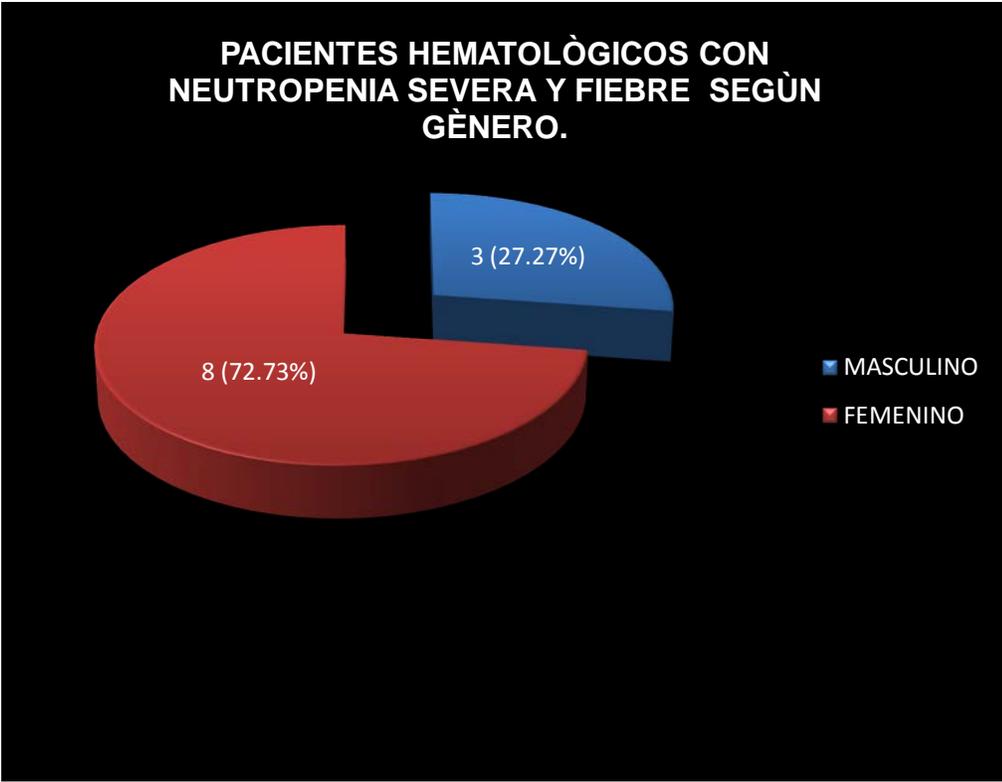
Gráfica No. 1 Pacientes hematológicos con neutropenia severa y fiebre por grupos de edad y género.

Fuente: Hoja de captura de datos

Cuadro No. 2

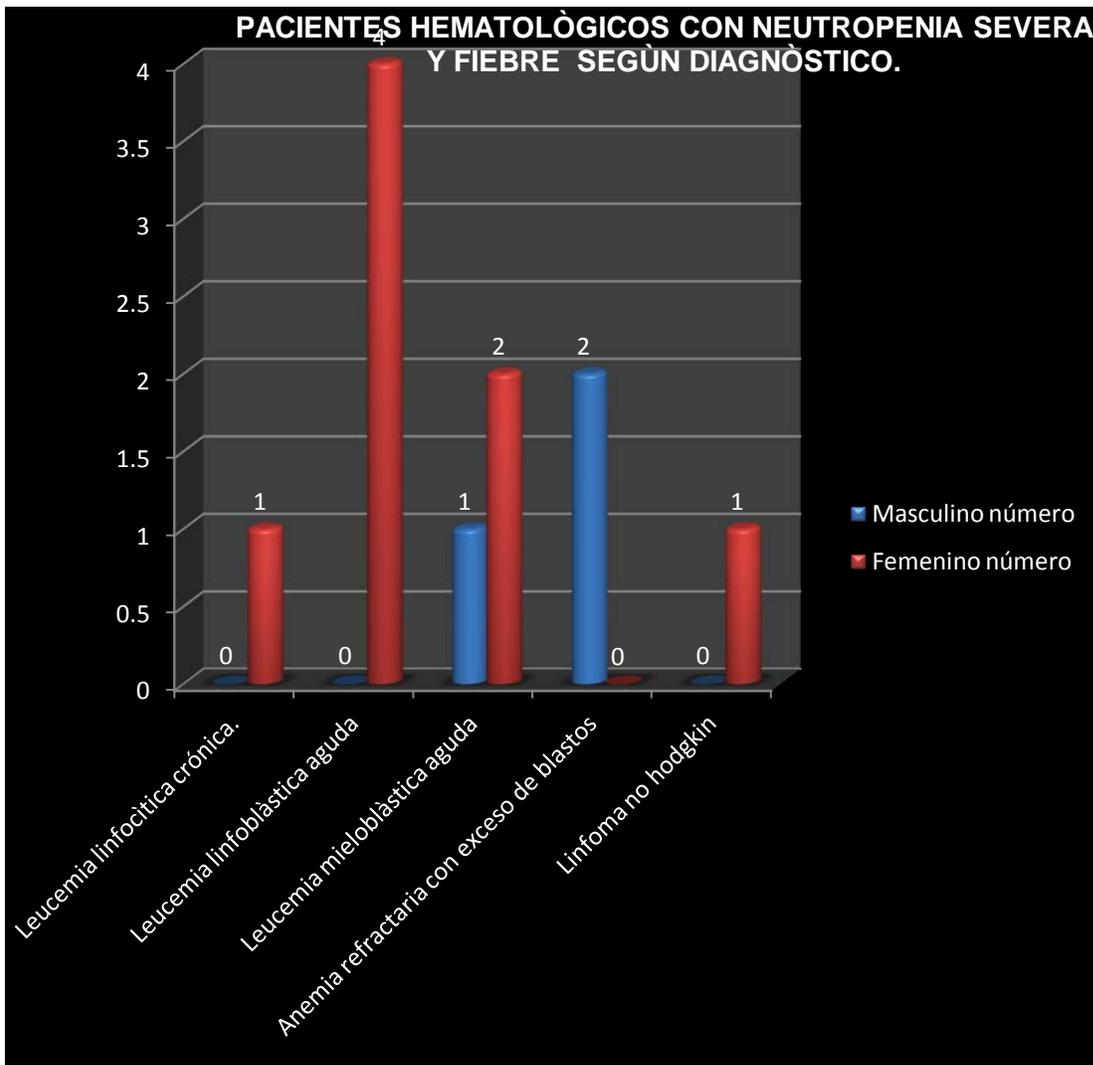
Variable	Promedio	Desviación Estándar	Mínima	Máxima
Edad	37.5	20.9	20	87
Neutrófilos	242.4	125.1	20	480
Horas Transcurridas	18.1	12.4	3	48
Días de Hospitalización	6.7	5.6	1	16

Fuente: Hoja de captura de datos.



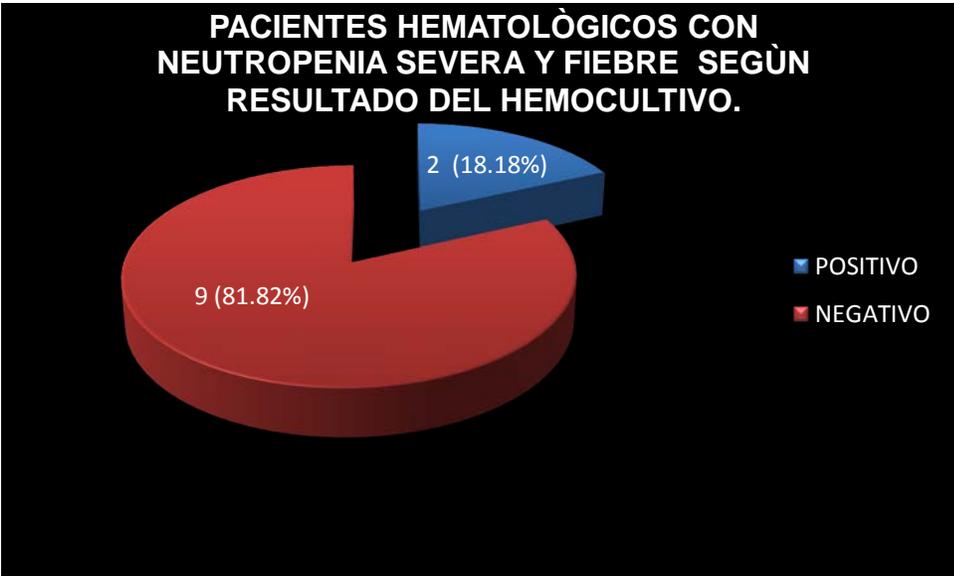
Gráfica No. 2 Pacientes Hematológicos con neutropenia severa y fiebre según género.

Fuente: Hoja de captura de datos.



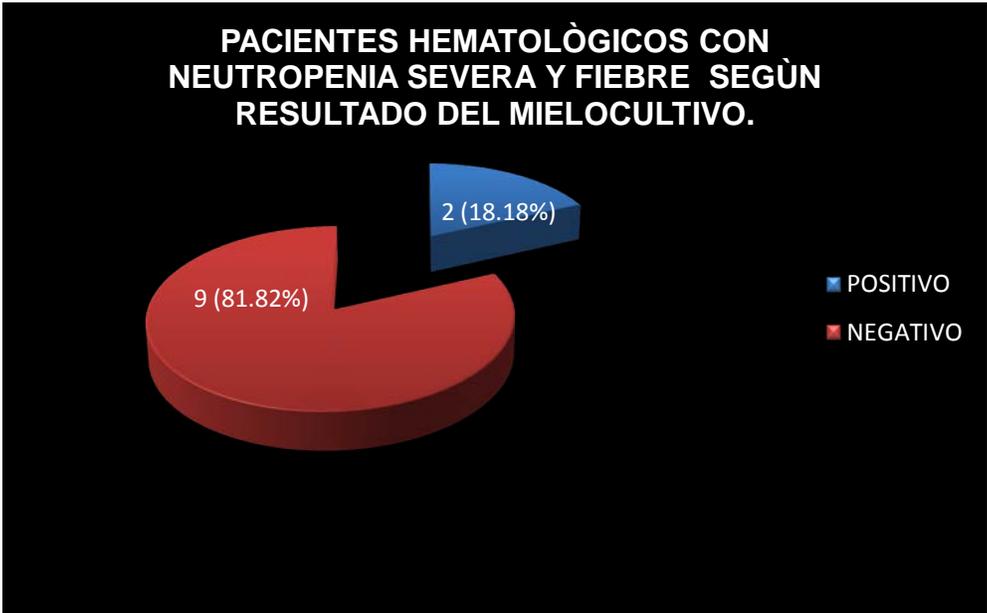
Gráfica No. 3 Pacientes Hematológicos con neutropenia severa y fiebre según diagnóstico.

Fuente: Hoja de captura de datos.



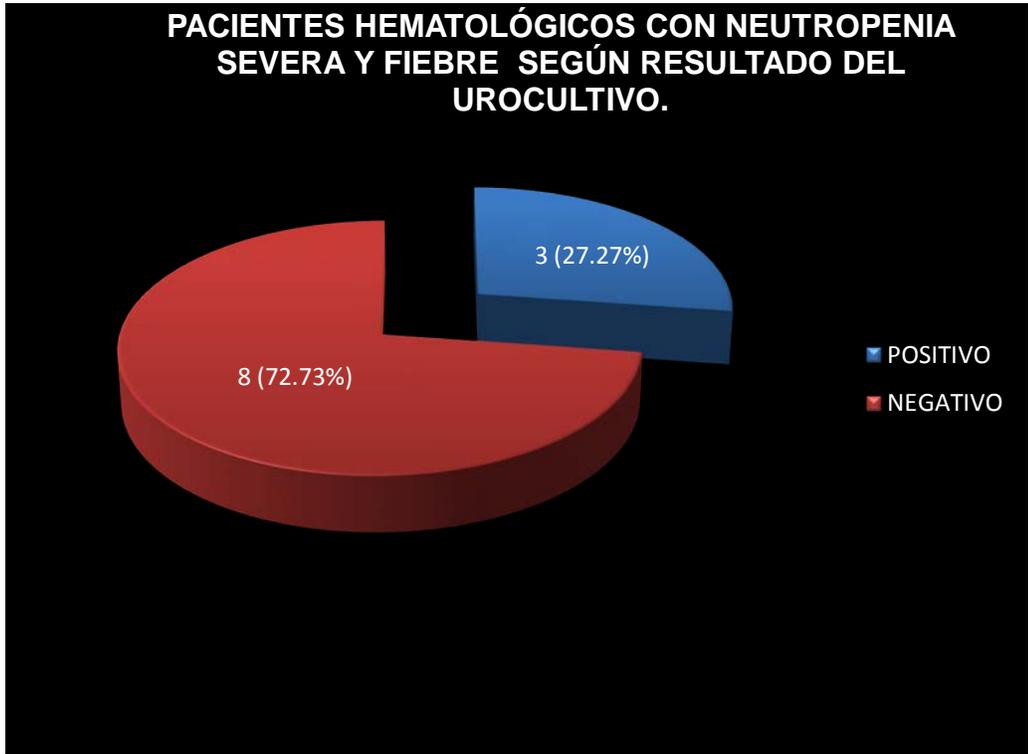
Gráfica No. 4 Pacientes Hematológicos con neutropenia severa y fiebre según resultados del hemocultivo.

Fuente: Hoja de captura de datos.



Gráfica No. 5 Pacientes hematológicos con neutropenia severa y fiebre según resultado del mielocultivo.

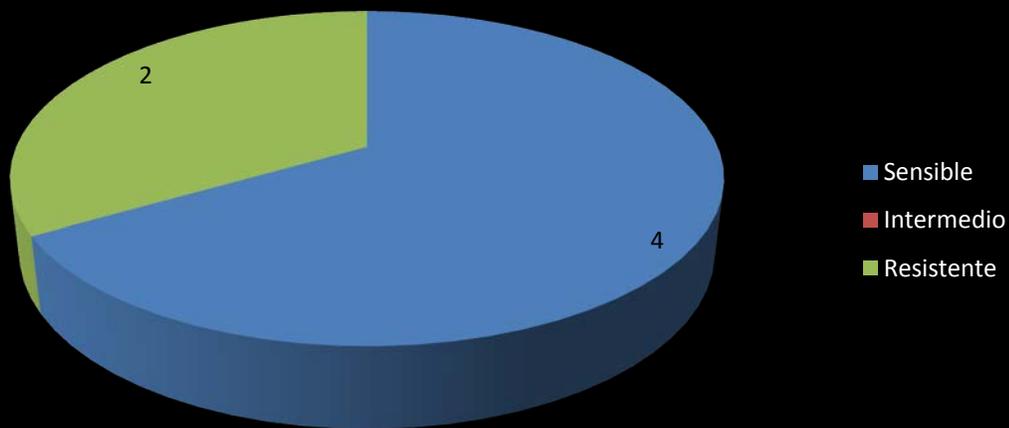
Fuente: Hoja de captura de datos.



Gráfica No. 6 Pacientes Hematológicos con neutropenia severa y fiebre según resultado del urocultivo.

Fuente: Hoja de captura de datos.

PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA Y FIEBRE SEGÚN SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS



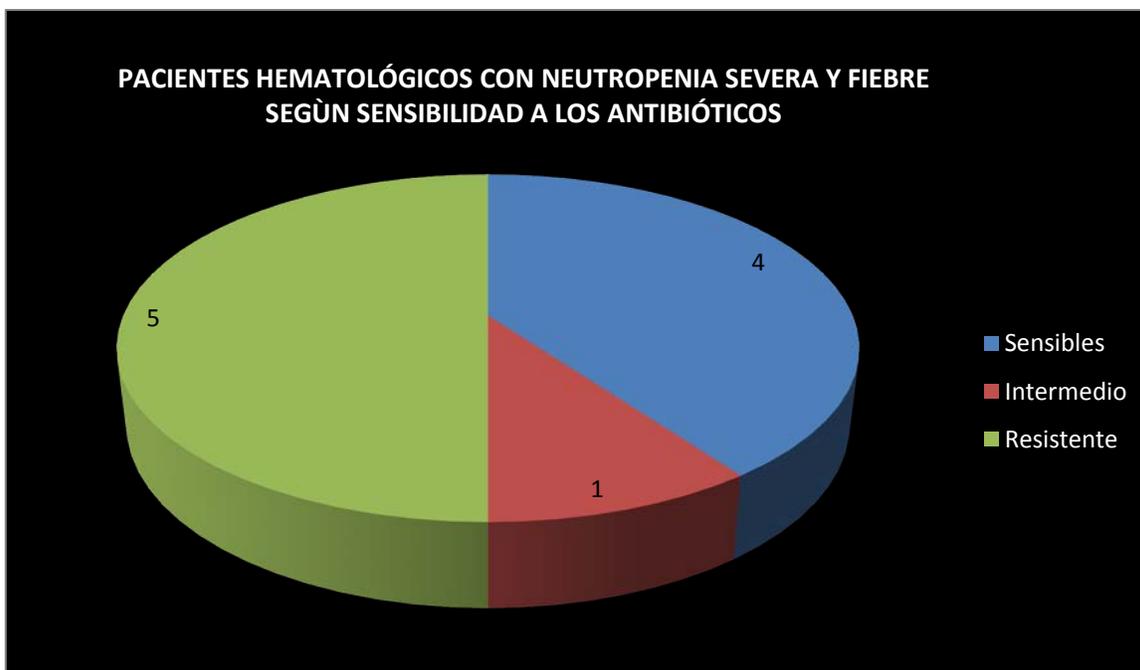
Gráfica No.7 Pacientes Hematológicos con neutropenia severa y fiebre según sensibilidad a los antibióticos; *Escherichia coli* por hemocultivo

Fuente: Hoja de captura de datos. Un paciente

Cuadro No. 3 Sensibilidad y resistencia farmacológica de *Escherichia coli* por hemocultivo.

Resistente	Ampicilina, trimetoprim/sulfametoxazol
Sensible	Levofloxacina, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino

Fuente: Hoja de captura de datos. Un paciente.



Gráfica No. 8 Pacientes Hematológicos con neutropenia severa y fiebre según sensibilidad a los antibióticos; *Staphylococcus haemolyticus* por Hemocultivo.

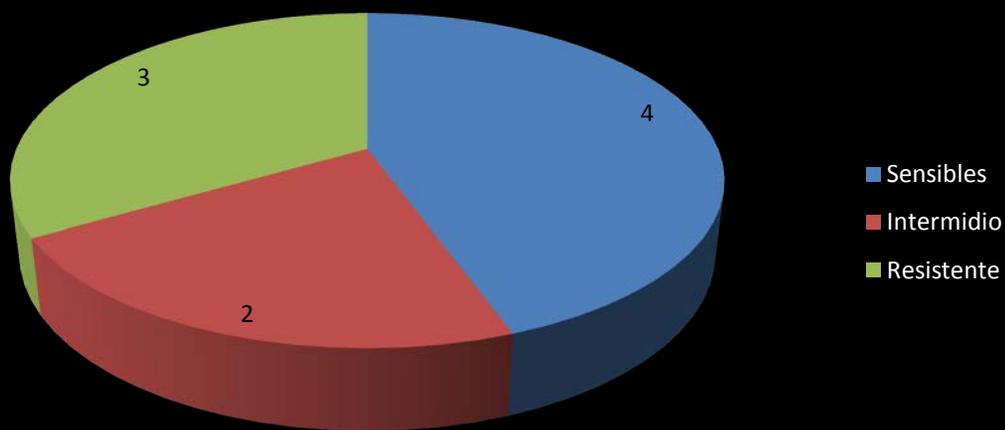
Fuente: Hoja de captura de datos. Un paciente.

Cuadro No. 4 Sensibilidad y resistencia farmacológica de *Staphylococcus haemolyticus* por hemocultivo.

Resistente	Clindamicina, gentamicina, eritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino
Intermedio	Moxifloxacino
Sensible	Linezolid, quinupristina/dalfopristina, tetraciclina, vancomicina

Fuente: Hoja de captura de datos. Un paciente

PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA Y FIEBRE SEGÚN SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS



Gráfica No. 9 Pacientes Hematológicos con neutropenia severa y fiebre según sensibilidad a los antibióticos; *Escherichia coli* por mielocultivo.

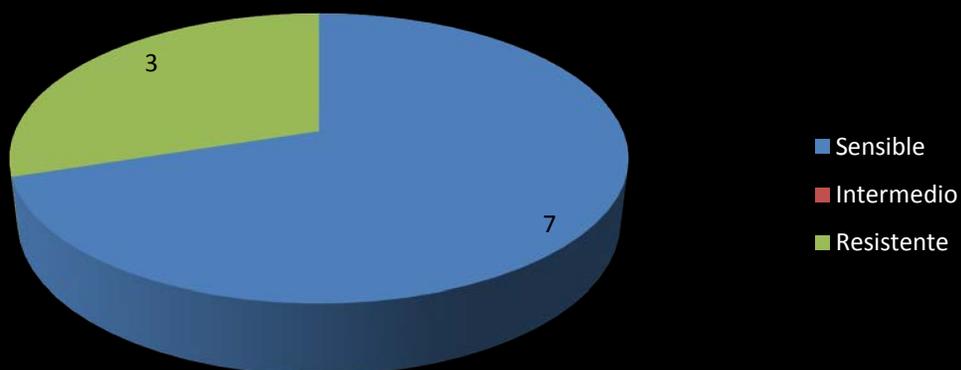
Fuente: Hoja de captura de datos. Un paciente.

Cuadro No. 5 Sensibilidad y resistencia farmacológica de *Escherichia coli* por mielocultivo.

Resistente	Ampicilina, clindamicina, trimetoprim/sulfametoxazol
Intermedio	Amikacina, vancomicina
Sensible	Ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino, levofloxacina

Fuente: Hoja de captura de datos. Un paciente.

PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA Y FIEBRE SEGÚN SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS



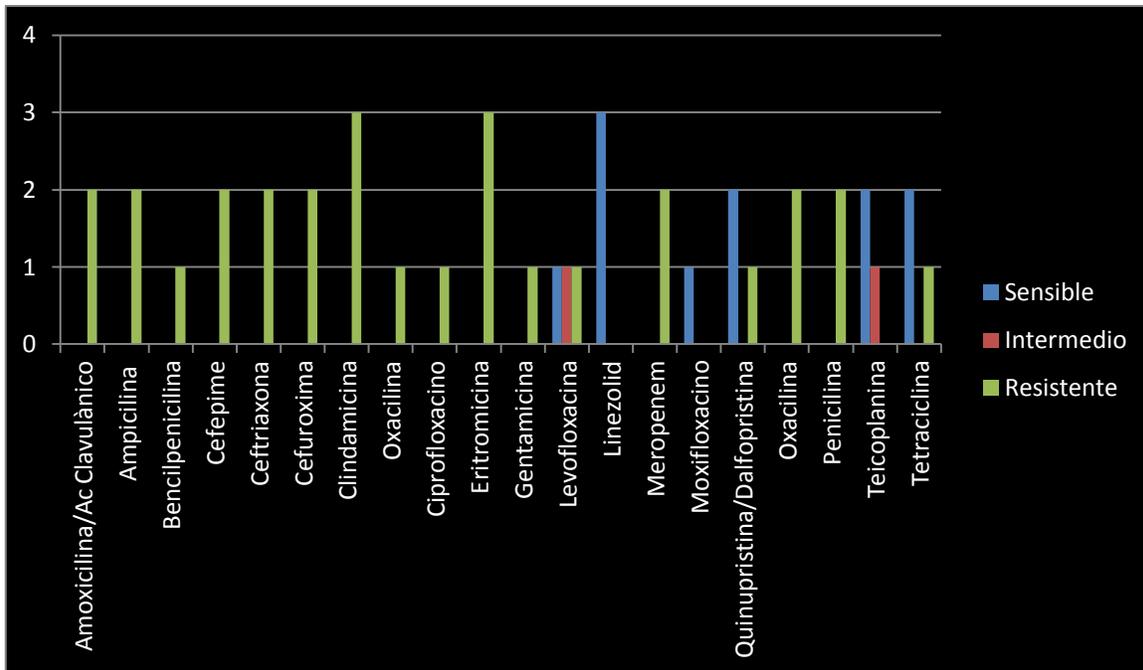
Gráfica No. 10 Pacientes hematológicos con neutropenia severa y fiebre según sensibilidad a los antibióticos; *Staphylococcus epidermidis* por mielocultivo.

Fuente: Hoja de captura de datos. Un paciente.

Cuadro No. 6 Sensibilidad y resistencia farmacológica de *Staphylococcus epidermidis* por mielocultivo.

Resistente	Clindamicina, eritromicina, trimetoprim/sulfametoxazol
Sensible	Ciprofloxacino, gentamicina, linezolid, moxifloxacino, quinupristina/daltopristina, tetraciclina, vancomicina

Fuente: Hoja de captura de datos. Un paciente.



Gráfica No. 11. Pacientes hematológicos con neutropenia severa y fiebre según sensibilidad a los antibióticos; *Staphylococcus haemolyticus* por urocultivo.

Fuente: Hoja de captura de datos. Tres pacientes.

XII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se incluyeron 11 pacientes con neutropenia febril que cumplieron criterios para ser incluidos en el mismo. Encontramos en el 45.4% un agente infeccioso mediante cultivos. De estos encontramos que 18.8% tuvieron hemocultivos positivos, 18.8% tuvieron mielocultivos positivos y 27.27% tuvieron urocultivos positivos, lo cual es similar a lo reportado en la literatura refiriéndose desde un 19% (Rintala y colaboradores) de positividad, aunque existen reportes con positividad de cultivos hasta en un 59% (Hämäläinen y sus colaboradores) a 72% (Vázquez y colaboradores).^{2, 20, 23, 25}

La principal patología hematológica es la leucemia linfoblástica aguda (36.37 %) y en segundo la leucemia mieloblástica aguda, lo cual es similar a lo referido en la literatura siendo la leucemia linfoblástica aguda el primer lugar en cuanto a complicaciones asociadas a neutropenia febril. Se sabe que la bacteriemia documentada por cultivos ocurre en 10% a 25% de todos los pacientes en un contexto de neutropenia profunda o prolongada (cuenta absoluta de neutrófilos menor a 100 cels/mm³) lo cual es discretamente menor a la mediana de neutrófilos obtenida en nuestro estudio que fue de 260 cels/mm³. En los pacientes en los que se documento bacteriemia la mediana de neutrófilos fue de 263 cels/mm³ lo cuál es mayor a la esperada de 100 cels/mm³ aunque nuestra muestra es pequeña este dato llama la atención y podría implicar que los pacientes en nuestra población tienen una susceptibilidad a la infección no asociada a los conteos de neutrófilos y probablemente relacionada a aspectos étnicos, culturales y socio económicos.^{1, 2, 20}

El microorganismo más frecuentemente aislado fue el *Staphylococcus haemolyticus* el cual se aisló en 3 urocultivos, un mielocultivo y un hemocultivo y mostró sensibilidad antimicrobiana únicamente a linezolid, quinupristina/dalfopristina y tetraciclina en todos los casos aislados. Este microorganismo difiere de los más frecuentemente referidos en la literatura, siendo actualmente el más frecuente el *staphylococcus* coagulasa negativo, particularmente el *Streptococcus epidermidis*, el cual se aisló únicamente en un

mielocultivo, así mismo la *Escherichia coli* se aisló en un un hemocultivo y un mielocultivo siendo esta una de las bacterias Gram negativas más frecuentemente implicadas en la fiebre y neutropenia según la literatura mundial. Podemos considerar que en nuestro estudio el 50% de los cultivos positivos fueron consistentes con las bacterias más frecuentemente aisladas según la literatura mundial y 50% difirieron de lo descrito en la literatura. Sin embargo nuestro estudio está limitado por el tamaño de la muestra y hacen falta estudios más amplios en nuestra población para conocer su significado e implicaciones terapéuticas.^{2,5,9, 17,18}

En cuanto a la duración de la neutropenia se sabe que tiene relación directa con el riesgo de infección estimándose que los pacientes con neutropenia que se prolonga por 3 semanas desarrollaran infección. En nuestro estudio no encontramos relación entre los días de estancia hospitalaria y la positividad de los cultivo. Así mismo no hubo relación entre las horas transcurridas con fiebre hasta la toma de la muestra y la evidencia de infección (positividad de cultivos). Nuestra muestra es pequeña por lo que esto no fue valorable estadísticamente. En la literatura mundial, sin embargo, ya se ha demostrado que el tratamiento antibiótico empírico debe administrarse de forma temprana a todos los pacientes neutrópenicos a la aparición de fiebre, reduciendo con esta medida morbi-mortalidad, siendo las principales sepsis y choque séptico. Se conoce ya la importancia de controlar la fiebre lo más rápidamente posible, con lo cual incluso pueden abatirse costos e incomodidades a los pacientes debido a estancia hospitalaria prolongada así como evitar retrasos en administración de quimioterapia.^{1,3, 5, 26}

En la práctica se observa un uso indiscriminado de antibióticos, y sin previo conocimiento acerca de la sensibilidad de los microorganismos que ocasionan la infección esto por la falta del uso rutinario de cultivos previo al inicio de antibióticos. Ya es conocido que la neutropenia permite la multiplicación e invasión bacterianas y compromete el aumento de la respuesta inflamatoria clínicamente aparente, por lo que tratamiento antibiótico empírico debe administrarse de forma

temprana a todos los pacientes que están neutropénicos a la aparición de la fiebre. En la selección del régimen antibiótico inicial se debe considerar el tipo, frecuencia y susceptibilidad antibiótica de los cultivos bacterianos de pacientes en el mismo hospital.^{1,2 5, 26}

Como conclusión podemos decir que la contención de la resistencia antimicrobiana compromete los esfuerzos de tratamiento efectivos, mediante políticas antibióticas efectivas y la implementación de medidas de control infeccioso, especialmente la realización de cultivos de forma oportuna y ajuste del manejo antibiótico empírico de acuerdo a los antibiogramas de los mismos. La necesidad de profilaxis antimicrobiana o antimicótica dirigidas y las estrategias de apoyo como el uso de factores de crecimiento aguardan una mayor aclaración.¹

Las modificaciones al tratamiento inicial deben guiarse en base a los datos clínicos o microbiológicos. Las infecciones documentadas clínicamente o microbiológicamente deben ser tratadas con antibióticos adecuados a su localización y de acuerdo al antibiograma del organismo aislado.^{2, 17}

En el caso del Hospital General de Pachuca las se reafirman el criterio de adoptar los antibióticos adecuados a la sensibilidad microbiana de acuerdo a nuestros resultados en urocultivos, hemocultivos, y mielocultivos.

La fiebre asociada a neutropenia es un síndrome que se espera en pacientes recibiendo tratamiento para cáncer hematológico y una de las complicaciones más comunes en los mismos son las infecciones. Su manejo en las últimas tres décadas incluye una administración temprana de terapia antibiótica empírica, una táctica que ha resultado en la reducción de la mortalidad. El mayor reto consiste en la administración del régimen empírico más apropiado que se adapte a la cambiante y evolucionante epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia así como las tasas de resistencia.

Con los anteriores elementos cognoscitivos creemos que es posible disminuir la morbi-mortalidad por infecciones al tener mayor conocimiento acerca de los

agentes etiológicos infecciosos, sin embargo se requieren estudios más amplios en nuestra población.

XIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Nos propusimos determinar los agentes etiológicos más frecuentes en los pacientes con patología diagnosticada que cursan con neutropenia severa y fiebre internados en el Hospital General de Pachuca, así como mostrar su droga sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos usados en el tratamiento; se han descrito los resultados y presentados en donde fue procedente los cuadros y gráficos correspondientes, y por tratarse de una muestra pequeña tal vez es necesario que se pudieran continuar realizando otras investigaciones comparativas sobre el mismo tema, con lo cual se ampliará el conocimiento para tener una mejor intervención y calidad en los servicios que se otorgan a la población.

En relación a la caracterización del grupo de estudio podemos decir que en cuanto a la edad se refiere, esta es muy variable, ya que se presentó una edad mínima de 20 años y una máxima de 85, siendo el sexo femenino el de mayor frecuencia equivalente al 72.73 % de los pacientes hospitalizados; cabe destacar que las edades donde el problema es de mayor magnitud y trascendencia es en general a partir de los 20 años de edad hasta los 39 años, siendo como ya se mencionó las mujeres el mayormente afectado.

Como una de las conclusiones más importantes desde el punto de vista de la medicina es que en urocultivo con aislamiento de *Escherichia coli*, se presentaron 4 eventos de sensibilidad a ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino y levofloxacina; en hemocultivo, con aislamiento de *Staphylococcus haemolyticus*, se presentaron también 4 eventos de sensibilidad a linezolid, quinupristina/dalfopristina, tetraciclina y vancomicina.

En mielocultivo con aislamiento de *Staphylococcus epidermidis*, se presentaron 7 eventos de sensibilidad a, ciprofloxacino, gentamicina, linezolid, moxifloxacino, quinupristina/dalfopristina, tetraciclina, y vancomicina.

En urocultivo con aislamiento de *Staphylococcus haemolyticus*, se presentaron 11 eventos de sensibilidad a levofloxacina (1), linezolid (3), moxifloxacino (1), quinupristina/dalfopristina (2), teicoplanina (2), y tetraciclina (2).

En el Hospital General de Pachuca en el período comprendido del 26 de diciembre del 2008 al 25 de diciembre del 2010 se reportaron 15 pacientes con neutropenia febril, sin embargo el diagnóstico de neutropenia febril en nuestro hospital así como a nivel nacional no se reporta de forma adecuada ya que se engloba en el diagnóstico hematológico principal, lo cual se corrobora durante nuestro estudio donde se incluyeron 11 pacientes con este diagnóstico, lo cual señala que hacen falta mejorar los reportes epidemiológicos de este padecimiento para conocer su verdadera magnitud. (Fuente: archivo clínico)

Tanto en los cuadros específicos como en la discusión ya se ha expresado cuales son los principales hallazgos, por lo que se ha contestado a la interrogante planteada. Con respecto a los objetivos, también estos se han cumplido favorablemente.

En cuanto a los agentes etiológicos infecciosos más frecuentes en los pacientes con patología hematológica diagnosticada que cursan con neutropenia severa y fiebre internados en el hospital general de Pachuca, así como mostrar su drogo-sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos usados en el tratamiento ver gráficas 7 a 11 y cuadros 2 a 5, en ellos se presentan tanto: sensibilidad como resistencia a los antibióticos.

Finalmente concluimos que en nuestra población de pacientes hematológicos con neutropenia febril es posible hallar el agente infeccioso causal mediante realización de cultivos de forma inicial hallando microorganismos más frecuentemente asociados a este padecimiento así como bacterias no referidas de forma usual en la literatura.

Se recomienda realizar cultivos de forma temprana en pacientes con neutropenia severa ante la aparición de fiebre, continuar con la profilaxis antimicrobiana recomendada por la Infectious Diseases Society of America y ajustar la terapia

antibiótica de forma dirigida de acuerdo al antibiograma obtenido. De esta forma se logrará un tratamiento más eficaz de acuerdo a resistencia y sensibilidad microbiana, se reducirán costos y estancia hospitalaria, reduciendo morbi-mortalidad en pacientes hematológicos y mejorando respuesta a manejo quimioterapéutico.

Actualmente no existen estudios en nuestro medio acerca de los agentes etiológicos más frecuentes en los pacientes hematológicos con fiebre y neutropenia severa; así mismo se desconoce el comportamiento de las mismas con énfasis en el patrón de sensibilidad y resistencia antimicrobiana, información que compromete la eficacia del tratamiento antimicrobiano y protocolos de manejo de estos pacientes. Lo cual consiste en nuestro problema de investigación.

Hacen falta estudios más amplios en nuestra población para ampliar nuestro conocimientos acerca de los agentes etiológicos infecciosos más frecuentes en pacientes con enfermedades hematológicas, así mismo para conocer si las diferencias encontradas en cuanto a los mismos con respecto a los patógenos referidos en la literatura y los encontrados en el presente estudio son estadísticamente significativos.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:1055–90.
2. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, 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. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52 (4): 56-93.
3. Schouten H. C. Neutropenia Management. *Annals of Oncology*. 2006; 17: 85-89
4. Sullivan K, Dykewicz A, Longworth L, et al. Preventing Opportunistic Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and Beyond. *American Society of Hematology*. 2001; 20: 392-421
5. Thirumala R, Ramaswamy M, Chawla S. Diagnosis and Management of Infectious Complications in Critically Ill Patients with Cancer. *Crit Care Clin* 2010; 26: 50-91
6. O'Brien S, Blijlevens N, Mahfouz T, et al. Infections in Patients with Hematological Cancer: Recent Developments. *Hematology* 2003; 1: 438-472.
7. Robert L, Neutropenic Enterocolitis. *Emerg Med Clin N Am*. 2009; 27: 415-422
8. Bow E. Supportive Care of Infections in Patients with Hematologic Malignancies. Of Yeasts and Hyphae: A hematologist's Approach to Antifungal Therapy. *Hematology*. 2006; 1: 361-367
9. Marti F, Cullen M, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009; 20: 166-169.

10. 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
11. Pizzo, PA. Management of Fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323
12. Robbins G, Marr K, Thorner A. Fever in the neutropenic adult patient with cancer. UpToDate [Base de datos de medicina clínica]. Last literature review version: septiembre 2009. [Consultado abril 2010]. Disponible en www.uptodate.com
13. Corey M. Modern Antifungal Therapy for Neutropenic Fever. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2006; 1:95-100
14. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20:1898–906.
15. Jha A, Sarda R, Gupta A, et al. Bone Marrow Vs Blood Culture in FUO. *J Nepal Med Assoc* 2009;48: 135-138
16. Bishburg E, Eng R, Smith S, et al. Yield of Bone Marrow Culture in the Diagnosis of Infectious Diseases in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Journal of Clinical Microbiology*. 1986; 24: 312-314
17. Donowitz G, Maki D, Crnich C, et al. Infections in the Neutropenic Patient- New Views of an Old Problem. 2001; 1: 113-139
18. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S25–31.
19. Kibbler C, Prentice H, Grant. Pathogen shift in febrile neutropenia. *Current Opinion in Infectious Diseases* Issue. 1999; Volume 12(4): 351-354
20. Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, et al. Neutropenic fever and severe sepsis in adult myeloid leukemia patients receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. *Leukemia and Lymphoma*, 2008; 49(3): 495-501.

21. Kuitinen T, Matinlauri I, Nousiainen T. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: Microbiological aetiology, risk factors and outcome. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2009; 41: 14-20.
22. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on grampositive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29:490-4.
23. Rintala E. Incidence and Clinical Significance of Positive Blood Cultures in Febrile Episode of Patients with Hematological Malignancies. *Scand J Infect Dis*, 1994; 26: 77-84.
24. Martínez L, Dávila J, Cajero A. Niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Estudio de tres años en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo en Aguascalientes. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 2008; 84:104-113.
25. Vázquez J, García M, Huerta G, et al. Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica. *Enf Inf Microbiol*, 2006; 26: 66-71.
26. Morrison V. Management of Infectious Complications in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. 2007; 1: 332-338
27. Lortholary O, Lefort A, Tod M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. Lortholary O, Lefort A, Tod M, et al. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 612-620.
28. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730–51.
29. Mical P, Leibovici L. Combination Antimicrobial Treatment Versus Monotherapy: The Contribution of Meta-analyses. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23: 277-293
30. Ito JI, Tegtmeier BR, O'Donnell MR. Antibacterial prophylaxis in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 354:90–4

31. Karthaus M, Egerer G, Kullmann K, et al. Ceftriaxone in the Outpatient Treatment of Cancer Patients with Fever and Neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; 17: 501-504.
32. Wade J. Viral Infections in Patients with Hematological Malignancies. *Hematology*. 2006; 1: 368-374
33. Apro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42:2433–53.
34. García-Carbonero R, Mayordomo J, Tornamira M, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of High-Risk Febrile Neutropenia: a Multicenter Randomized Trial. 2001; 1: 31-38
35. Isenberg H.D. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. American Society for Microbiology. Washington DC. 1992. 1.7.1-1.7.11
36. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30(Suppl 1): S51–9.2
37. Zehnder J, Schrier S, Landaw S. Bone marrow aspiration and biopsy: Indications and technique. UpToDate [Base de datos de medicina clínica]. Last literature review version: enero 2011. [Consultado febrero 2011]. Disponible en www.uptodate.com