

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Julio 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.125.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Ana Lucía Orantes Méndez

Registro Académico No.: 200710152

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **CORRELACIÓN CLÍNICO MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Que fue asesorado: Dra. Nancy Virginia Sandoval Paiz MSc.

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSC.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **julio 2018**

Guatemala, 15 de junio de 2018


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala 02 de mayo de 2018

Doctor(a)

Sergio Aníbal Galdámez Coronado

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad de Medicina Interna

Hospital Roosevelt

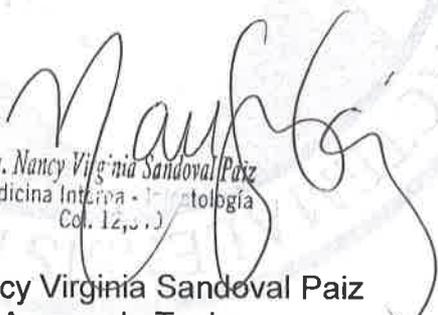
Presente

Respetable Doctor Galdámez:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: Ana Lucia Orantes Méndez carné 200710152 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **“CORRELACIÓN CLÍNICO MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Orantes Méndez, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Nancy Virginia Sandoval Paiz
Medicina Interna - Hematología
Col. 12,3,3

Dra. Nancy Virginia Sandoval Paiz
Asesor de Tesis

Guatemala 02 de mayo de 2018

Doctor(a)

Sergio Aníbal Galdámez Coronado

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad de Medicina Interna

Hospital Roosevelt

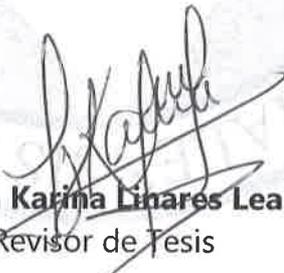
Presente

Respetable Doctor Galdámez:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: Ana Lucia Orantes Méndez carné 200710152 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **“CORRELACIÓN CLÍNICO MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Orantes Méndez, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.
Revisor de Tesis





A: Dr. Sergio Anibal Galdamez Coronado, MSP
Docente responsable.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión 10 de Mayo de 2018

Fecha de dictamen: 15 de Mayo de 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:

ANA LUCIA ORANTES MENDEZ

CORRELACION CLINICO MICROBIOLOGICA DE PACIENTES NEUTROPENICOS FEBRILES
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



INDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	ANTECEDENTES	3
	1. Definición de Neutropenia	3
	1.1. Clasificación de Neutropenia	3
	1.1.1 Neutropenias Adquiridas.....	3
	1.1.2 Neutropenias Congénitas.....	5
	2. Neutropenia Febril.....	7
	2.1. Definición	7
	2.2. Epidemiología	7
	2.3. Categorización del paciente	9
	2.3.1. Bajo Riesgo.....	9
	2.3.2. Bajo Alto.....	9
	2.4. Factores de riesgo para Neutropenia Febril	11
	2.4.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente.....	11
	2.4.2. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento	11
	2.4.3. Factores de riesgo relacionados con la enfermedad.....	12
	2.5. Manejo del paciente neutropénico febril.....	12
	2.6. Agentes Etiológicos.....	13
	2.7. Datos Clínicos de orientación diagnóstica.....	14
	2.8. Métodos diagnósticos	16
	2.9. Otros estudios	17
	2.10. Tratamiento.....	17
	2.11. Esquemas propuestos.....	18
	2.12. Necesidad de cambios en el tratamiento empírico inicial.....	18
III.	OBJETIVOS	25
	3.1 Objetivo General.....	25
	3.2 Objetivos Específicos	25
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
	4.1 Tipo y Diseño de Investigación	26
	4.2 Unidad primaria de muestreo	26
	4.3 Unidad de análisis	26
	4.4 Unidad de información.....	26
	4.5 Población y Muestra	26
	4.6 Selección de los sujetos a estudio	26
	4.6.1 Criterios de inclusión.....	26
	4.6.2 Criterios de Exclusión	26
	4.7 Técnicas, procesos e instrumento	27
	4.7.1 Técnicas de recolección de datos	27
	4.7.2 Procesos	27
	4.8 Instrumento de recolección de datos	28
	4.9 Límites de la Investigación	29
	4.9.1 Obstáculos.....	29
	4.9.2 Alcances	29
	4.10. Aspectos éticos de la investigación	29
V.	RESULTADOS	31
VI.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	39
	6.1 CONCLUSIONES	42
	6.2 RECOMENDACIONES.....	43
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
VIII.	ANEXOS	49

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS DE CONTENIDO

Tabla No. 1 Clasificación de neutropenia	7
Tabla No. 2 Clasificación de los pacientes con neutropenia febril según el riesgo de infección grave	10
Tabla No. 3 Agentes etiológicos	14
Tabla No. 4 Localizaciones más frecuentes de los focos infecciosos detectados al ingreso.	16

TABLAS DE RESULTADOS

Tabla No. 1 Características demográficas de los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril.....	31
Tabla No. 2 Características clínicas y de la atención hospitalaria de los pacientes hemato-oncológicos con Neutropenia Febril	32
Tabla 3. Caracterización de Antibióticos utilizados en el ingreso y mecanismos de resistencia bacteriana	34
Tabla No.4 Descripción de los microorganismos aislados y cultivos realizados a pacientes con Neutropenia febril.....	35
Tabla No. 5 Evaluación de la asociación entre fase de la enfermedad y el número de ingresos por Neutropenia Febril	36
Tabla No. 6 Evaluación de la asociación entre número de ingresos y resistencia	37
Tabla No. 7 Evaluación de la asociación entre número de ingresos y grado de Neutropenia	38

RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril (NF) es una de las complicaciones más frecuentes y agresivas que sufren los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento. Su presencia produce mielosupresión que resulta en hospitalización y uso de antibióticos. La tendencia de aparición de la neutropenia febril es del 10 al 50% en pacientes que presentan tumores sólidos, mientras que los pacientes con neoplasias hematológicas hasta el 80%, con una tasa de mortalidad de hasta el 11%.

Objetivos: Caracterizar a los pacientes neutropénicos febriles oncológicos, según sus factores clínicos, epidemiológicos y microbiológicos y su pronóstico durante su estancia hospitalaria y al egreso.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo. Muestra no probabilística de 45 casos consecutivos que ingresaron a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el año 2015. Se recolectaron datos demográficos, clínicos, de laboratorio, resultados de cultivos, susceptibilidad antibiótica y desenlace al alta.

Resultados: Los pacientes eran en su mayoría hombres (62.2%), ladinos (73.3%), procedentes de áreas rurales (68.9%), con educación primaria (62.2%) y edad promedio de 34 años. Al ingreso, los pacientes cursaban mayoritariamente con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (73.3%), se encontraban en la fase de inducción de tratamiento antineoplásico (50.0%), con neutropenia severa (80.0%). De los cultivos realizados el 51.1% fueron positivos a la presencia de algún microorganismo, las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* (8.9%), *Klebsiella pneumoniae* (6.7%); y *Staphylococcus epidermidis* (6.7%). Se identificó resistencia antibiótica en 11 de 23 cultivos positivos, con mecanismo de resistencia a betalactamasas de espectro extendido. Al egreso, el 86.7% resolvió el cuadro de neutropenia febril y el 6.7% falleció.

Conclusiones: En el Hospital Roosevelt la mayoría de los pacientes que ingresan por cuadros de NF corresponden a aquellos pacientes con tumores líquidos, presentándose con mayor frecuencia en la etapa de inducción del tratamiento antineoplásico, y con neutropenia severa, sin embargo la mayoría de estos pacientes resuelve su cuadro infeccioso. La mortalidad observada no es mayor a la que refiere la literatura.

Palabras clave: hemato-oncológico, resistencia bacteriana, cultivo, antineoplásicos, terapia antimicrobiana.

I. INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril es comúnmente definida como el descenso de neutrófilos por debajo de 1000 cel/L asociado a temperatura oral > 38C. Los pacientes con enfermedad oncológica o malignidad hematológica son más susceptibles al desarrollo de infecciones, debido a una alteración en los mecanismos básicos de defensa y de la inmunidad celular, lo cual los hace tener mayor susceptibilidad al desarrollo de entidades como la Neutropenia febril.

La NF representa una de las complicaciones más serias en estos pacientes, que se ve mayormente asociada en aquellos que inician tratamiento antineoplásico lo cual conlleva a mielosupresión que resulta en hospitalización y uso de antibióticos.

La tendencia de aparición de la neutropenia febril es del 10 al 50% en pacientes que presentan tumores sólidos, mientras que los pacientes con neoplasias hematológicas hasta el 80% (1), con una tasa de mortalidad de hasta el 11%. La mayoría de estos pacientes no presentan etiología infecciosa documentada, clínicamente las infecciones documentadas solo ocurren en el 20-30% de los episodios febriles, siendo los sitios más comunes el tracto gastrointestinal, pulmón y piel.

El manejo de los pacientes con NF inició a finales de la década de 1,960 y a principios de 1,970, cuando surgió la evidencia de que el inicio temprano de terapia antimicrobiana de forma empírica redujo las muertes asociadas a infecciones comparado con el inicio tardío de la terapia en respuesta a los resultados de ensayos microbiológicos. Así mismo el espectro de patógenos causales de infección en pacientes con NF se ha modificado con el pasar de los años, para los años de 1960 y 1970 las bacterias GRAM-negativas eran las mayores productoras de infección, para los años de 1980 y 1990 las bacterias GRAM-positivas tomaron importancia. (2) Actualmente según informes de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas los *Estafilococos* coagulasa negativos son las especies más comúnmente identificadas en hemocultivos, pero la frecuencia de las infecciones por bacterias GRAM-negativas con resistencia han aumentado. (3)

En Guatemala existe información limitada sobre esta población, sin embargo en una tesis realizada en tres centros hospitalarios de nuestro país en la que se quería establecer la toxicidad del tratamiento antineoplásico, se estableció que de los pacientes sometidos al estudio el 42% (123) cursaron con neutropenia de moderada a severa.

Lo anteriormente descrito nos indica que el riesgo de infección en este tipo de pacientes está en relación directamente con el grado de neutropenia, la velocidad de descenso de los neutrófilos, el tiempo de neutropenia, con los regímenes de tratamiento antineoplásico y el patrón de resistencia bacteriana que actualmente presentan los pacientes hematooncológicos.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal en pacientes hematooncológicos que ingresaron a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt con diagnóstico de neutropenia febril en el año 2015, en el cual se caracterizó el perfil clínico y microbiológico de cada paciente, obteniendo que la mayoría de pacientes a su ingreso presentaban diagnóstico de base leucemia linfocítica aguda (73.3%), teniendo un grado de neutropenia severa en el 80% de los casos.

De los cultivos realizados el 51.1% presentaron positividad, siendo las bacterias gramnegativas las mayormente aisladas. De los cultivos positivos se identificaron 11 con mecanismo de resistencia bacteriana, siendo la producción de betalactamasas de espectro extendido el más identificado. La mortalidad dentro de la población a estudio fue de 6.7%

II. ANTECEDENTES

1. Definición de Neutropenia

Recuento de neutrófilos menor o igual a 500/mm³ o conteo entre 500 y 1000/mm³ con una caída brusca entre el 25% y 50% del valor en la última semana. Se denomina número absoluto de neutrófilos a la suma de leucocitos segmentados y cayados.

La neutropenia se puede definir, de acuerdo al recuento absoluto de neutrófilos y células en cayado, como:

- a. Leve (1500-1000/mm³).
- b. Moderada (1000-500/mm³).
- c. Grave o Severa (< 500/mm³).

Actualmente, existe tendencia a considerar como neutropenia grave al recuento de neutrófilos menor a 100/mm³. (4)

Los Neutrófilos (también llamados granulocitos) son producidos exclusivamente en la médula ósea en condiciones normales. Aproximadamente 1012 neutrófilos son producidos por día en la médula ósea y son almacenados. (5) En los adultos, los neutrófilos constituyen alrededor del 50-60% de los leucocitos circulantes lo que representa aproximadamente 2.000-7.000 neutrófilos/ μ L. Los neutrófilos, como fagocitos, son parte de la inmunidad natural; participan en la defensa frente a microorganismos, especialmente bacterias y en procesos inflamatorios. (6)

1.2 Clasificación de Neutropenia:

Las causas de las neutropenias son varias y pueden ser adquiridas o congénitas (tabla 1).

1.2.1 **Neutropenias adquiridas:** presentan una duración variable y, generalmente, su diagnóstico se basa en el examen clínico y exámenes básicos de laboratorio.

Neutropenia medicamentosa: La neutropenia asociada a fármacos se presenta más en niños que en adultos y los mecanismos pueden ser de tipo tóxico o inmune. (7)

Mecanismo tóxico: Se produce por una supresión de la médula ósea o por la destrucción periférica de neutrófilos. Esto es propio de la mayoría de los citostáticos y de otros

medicamentos como zidovudina, pirimetamina, penicilinas semisintéticas, cloranfenicol y clorpromazina. Generalmente, la toxicidad de los medicamentos es dosis-dependiente y con grandes variaciones individuales. La recuperación ocurre en aproximadamente dos semanas después de suspender el tratamiento con el fármaco involucrado.

Mecanismo inmune: En algunos individuos, determinados medicamentos inducen la síntesis de anticuerpos, los cuales pueden inhibir la granulopoyesis o causar destrucción de neutrófilos maduros. La neutropenia suele aparecer de forma aguda, observándose en la médula ósea una hipoplasia granulocítica o una detención de la maduración a nivel de promielocito, con incremento de los precursores más inmaduros. Los medicamentos involucrados más frecuentemente son: fenitoína, penicilina, procainamida, hidralazina y quinidina. (7)

Neutropenia infecciosa: Varias infecciones pueden dar lugar a neutropenia, con frecuencia moderada y pasajera. En la mayoría de las ocasiones la etiología es viral (hepatitis, varicela, parvovirus, VIH, sarampión, rubéola, parotiditis, influenza, virus de *Epstein-Barr* y *citomegalovirus*). La neutropenia está presente durante la fase de viremia y en general se debe a un aumento de la marginación de los neutrófilos circulantes. En los últimos años se ha determinado la presencia de neutropenia en los pacientes portadores de VIH, fenómeno que podría ser explicado por diferentes mecanismos: (a) infección bacteriana o por una infiltración viral de la médula ósea, (b) terapia mielosupresiva, Zidovudina, Ganciclovir y Sulfametoxazol trimetropin, y (d) aumento de la apoptosis. Las infecciones bacterianas también pueden originar neutropenia, suponiendo, generalmente un factor de gravedad, especialmente en el recién nacido. La neutropenia se debe a los cambios tóxicos producidos en la médula ósea como resultado de la infección o a una destrucción excesiva de neutrófilos. Entre estas bacterias se han observado, por ejemplo: salmonellas, brucellas, bacterias Gram negativas y micobacterias. (7)

Neutropenia inmune: estas se clasifican en alo o autoinmunes:

Neutropenia aloinmune: Es propia del recién nacido y está ligada a la presencia de anticuerpos de origen materno dirigidos contra uno o varios antígenos de los neutrófilos fetales. La madre se sensibiliza contra antígenos de los neutrófilos fetales que atraviesan la barrera placentaria durante la gestación. Los anticuerpos IgG cruzan la circulación placentaria en sentido materno-fetal y sensibilizan los neutrófilos fetales. El diagnóstico se confirma mediante la determinación de anticuerpos antineutrófilos que reaccionan contra neutrófilos neonatales y paternos, pero no contra los maternos, en el suero de la

madre y del recién nacido. La evolución es benigna, normalizándose el número de neutrófilos alrededor de los dos meses de edad.

Neutropenia autoinmune: Se subdivide en varios tipos según su forma de presentación:

Neutropenia autoinmune del lactante, preescolar o primaria. La mayoría de los casos se observan en niños menores de 1 año. Suele descubrirse con ocasión de un episodio infeccioso de gravedad moderada, a veces acompañado de monocitosis y eosinofilia. La neutropenia puede variar entre moderada y grave. Los anticuerpos pueden presentar especificidad contra antígenos específicos (NA-1, NA-2, NB-1). El autoanticuerpo más frecuente (anti-HNA1) se ha asociado a infección previa por Parvovirus. Los anticuerpos pueden ser IgG, IgA o IgM. En la mayoría de los casos la cifra de neutrófilos se normaliza en un plazo de 12 a 24 meses después del tratamiento de antibióticos, IgG a altas dosis y la administración de factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF).

Neutropenia autoinmune del niño mayor. Puede presentarse como fenómeno aislado, asociada a otras citopenias inmunes (anemia hemolítica autoinmune y/o trombocitopenia inmune) o en el contexto de una enfermedad autoinmune de carácter sistémico (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o hepatitis crónica activa) o enfermedades linfoproliferativas malignas. El tratamiento está dirigido a la enfermedad de base. (7)

Neutropenia crónica benigna: Esta denominación incluye a un grupo de neutropenias con bajo riesgo infeccioso y de cronicidad variable. La neutropenia se puede mantener por varios años; se han descrito remisiones espontáneas. El mielograma generalmente muestra marcada hiperplasia mieloide con reducción de las formas más maduras. La evolución es generalmente favorable. (7)

Otras neutropenias adquiridas:

Asociada a enfermedades hematológicas. Incluye leucemias agudas, aplasia medular adquirida, síndromes mielodisplásicos, histiocitosis y enfermedades malignas con metástasis medular.

Asociada a enfermedades endocrinas y metabólicas. Se ha observado disminución del número de neutrófilos en casos de hiper o hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, panhipopituitarismo, cáncer, hiperglicemia y glucogénesis. La normalización del recuento de neutrófilos generalmente se asocia al tratamiento de la enfermedad de base. (7)

Asociada a carencias nutricionales. Carencia en vitamina B12, folato o más raramente, hierro, pueden acompañarse de neutropenia. Los estados de marasmo, anorexia psicógena, así como la carencia en cobre, también pueden producir neutropenia. (7)

1.2.2 Neutropenias congénitas: Asociadas a una patología genética compleja.

Disgenesia reticular: Se origina por ausencia de células madres comprometidas en la diferenciación mielo-linfoide. En sangre periférica, desde el nacimiento, se presenta neutropenia grave asociada a linfopenia. Tanto la médula ósea, el timo y los ganglios linfáticos muestran ausencia de células mieloides y linfoides. El único tratamiento eficaz es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), que se debe realizar precozmente, ya que el riesgo de infecciones bacterianas o virales de evolución fatal es muy alto. (7)

Neutropenia y alteraciones linfocitarias: Algunas inmunodeficiencias presentan neutropenia a lo largo de su evolución, entre otras, la hipogammaglobulinemia, la disgammaglobulinemia, la ataxia- telangiectasia y la enfermedad de Chediak- Higashi. En estas patologías, la neutropenia se debe a la muerte de muchos precursores mieloides en la médula ósea.

Neutropenia asociada a enfermedades hematológicas constitucionales: Algunas de estas patologías afectan la serie granulocítica; entre otras: (a) aplasia medular: anemia de Fanconi y disqueratosis congénita evolucionan a falla medular global incluyendo la línea mieloide; (b) alteraciones de la serie roja: se puede encontrar neutropenia en la evolución a largo plazo de una anemia Blackfan-Diamond. Algunas anemias hemolíticas presentan neutropenia asociada a hiperesplenismo. La enzimopatía por déficit de hexokinasa, puede cursar con pancitopenia.(7)

Neutropenias congénitas aisladas: Neutropenia cíclica y Neutropenia congénita grave (Enfermedad de Kostmann). Ambas enfermedades presentan neutropenia acompañada por infecciones graves y recurrentes. La neutropenia cíclica, se caracteriza por episodios recurrentes de 3-6 días aproximadamente cada 3-4 semanas, de neutropenia grave (< 200 neutrófilos/ μ L). En la neutropenia congénita grave estos episodios la presentan constantemente. Los pacientes con neutropenias cíclicas pueden ser asintomáticos. En los pacientes sintomáticos, la normalización del recuento de neutrófilos coincide con la desaparición de los síntomas. La aparición de la enfermedad generalmente ocurre en la infancia, aunque se han descrito casos diagnosticados en la edad adulta. El diagnóstico de sospecha en pacientes con episodios cíclicos de estomatitis y faringitis; requiere la

realización de recuentos, de neutrófilos dos veces por semana durante seis semanas para poder confirmar el diagnóstico. (7)

Tabla No. 1
CLASIFICACIÓN DE NEUTROPENIA

Tipo	Subtipos	Ejemplos
Adquiridas	Medicamentosa	Tóxicas Inmunológica
	Infeciosa	Virus Bacterias
	Inmune	Alloinmune Autoinmune
	Crónica Benigna	
	Otras	Asociada a enfermedades hematológicas Asociada a enfermedades endocrinas y metabólicas Asociada a carencias nutricionales
Congénitas	Ligadas a una patología genética compleja	Disgenesia reticular Neutropenia y alteraciones linfoides Neutropenia asociada a hemopatías constitucionales Síndrome de Shwachman-Diamond Mielokatexis
	Neutropenias congénitas aisladas	Neutropenia cíclica Neutropenia congénita grave

2. Neutropenia Febril

2.2 Definición

Fiebre: registro de temperatura axilar mayor a 38,5°C o dos registros mayores a 38,1°C en el lapso de 12 h. (4)

Neutropenia recuento de neutrófilos menor o igual a 500/mm³ o conteo entre 500 y 1000/mm³ con una caída brusca entre el 25% y 50% del valor en la última semana. (4)

2.3 Epidemiología

Los pacientes neutropénicos moderados o graves, febriles, deben ser considerados como una urgencia infectológica; por lo tanto, deben ser rápidamente evaluados para el inicio del tratamiento médico correspondiente. En los pacientes neutropénicos es muy importante tener en cuenta que: La fiebre es un elemento sensible y específico de infección, ya que otros signos clínicos propios de ese cuadro pueden estar ausentes y que las infecciones no tratadas, especialmente las causadas por bacilos gramnegativos, tienen una elevada mortalidad. El riesgo de infección está en relación directa con la

neutropenia, la velocidad de descenso de los neutrófilos y con su duración. La recuperación del número de neutrófilos es un factor crítico en respuesta a la superinfección (17). Y la iniciación del tratamiento antibiótico de amplio espectro debe ser precoz.

El manejo de la neutropenia febril (NF) en pacientes oncológicos cambio a finales del siglo 1960 e inicios de 1970, cuando surgió evidencia que la terapia antibacteriana empírica reducía muertes por infección, en comparación con la espera de los resultados de ensayos microbiológicos. El espectro de patógenos bacterianos más comúnmente aislado de pacientes con NF durante o después del tratamiento para neoplasias en el pasado era en su mayoría especies Gram- negativas esto durante 1960 y 1970, pero este cambio a más especies Gram –positivas durante los años de 1980 y 1990, sin embargo la frecuencia de infecciones bacterianas Gram- negativas resistentes a los fármacos está aumentando. Las guías de práctica clínica recomiendan la administración de antibacterianos de amplio espectro (utilizando un régimen de monoterapia oral o en combinación) durante la primera hora después que se haya documentado la fiebre. (8)

El conocimiento de la neutropenia como el factor que más frecuentemente predispone a la infección en el paciente con cáncer, fue por primera vez reconocido en los años 60. La concurrencia de otros factores como son: la alteración de barreras mucocutáneas (tanto por el propio efecto invasor del tumor, como por los tratamientos toxicidad en forma de mucositis y utilización de catéteres vasculares), la exposición a patógenos hospitalarios y la alteración de otros mecanismos del sistema inmune celular o humoral, aumenta este riesgo y agrava el pronóstico. (9)

Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con recuento de neutrófilos menor de 500 presentan bacteriemia. (10)

2.4 Categorización del paciente

Actualmente, los pacientes neutropénicos se pueden clasificar, a su ingreso, como de bajo o de alto riesgo, de acuerdo con:

2.4.1 **Bajo riesgo:** si presentan;

Enfermedad de base en remisión, neutropenia que aparece después de más de 10 días de realizada la quimioterapia, buen estado general, hemodinámicamente compensado, mayor de 12 meses de edad, sin evidencia de mucositis, compromiso perianal, celulitis extensa o neuropatía, alguna evidencia de recuperación medular, PCR cuantitativa baja, ausencia de signos de comorbilidad graves asociados (hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, sangrado incoercible, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática), Episodio de neutropenia febril comunitaria.(4)

2.4.2 **Alto riesgo:** los que presentan;

Una enfermedad no controlada (segundo tumor, segundo tratamiento, recaída, compromiso de la médula ósea, enfermedad genética asociada, tratamiento muy mielotóxico), Neutropenia precoz a menos de 7 días de realizada la quimioterapia, sin recuperación medular (< de una semana y < 100 neutrófilos), foco infeccioso (compromiso perianal, mucositis grave, neumopatía, celulitis extensa), mal estado general (descompensación hemo- dinámica), niveles de PCR > 90 mg/l, recuento de plaquetas < 50 000 mm³, Otras variables relacionadas con mayor riesgo de mortalidad: hipotensión, diagnóstico de sepsis y recaída de leucemia linfocítica aguda (LLA), otras comorbilidades. (4)

Según la OMS, todos los pacientes con neutropenia febril y cáncer deberán clasificarse, según el riesgo de infección sistémica, en grupos de bajo y alto riesgo de infección grave. (13) Tabla No. 2

Tabla No. 2

Clasificación de los pacientes con neutropenia febril según el riesgo de infección grave

<p>Se considera paciente de bajo riesgo aquel que reúne las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Edad >1 año o < 60 años *No está en fase de inducción de quimioterapia *Sin recaída de la enfermedad de base ni del episodio de neutropenia febril *Ausencia de foco clínico evidente de infección *Ausencia de mucositis o proctitis *Sin antecedente de bacteriemia en los últimos tres meses *Ausencia de infección asociada a catéter venoso *Temperatura <39°C *Recuento de neutrófilos > 100/mm³ *Radiografía de Tórax normal *Niveles bajos de PCR cuantitativa *Pruebas renales y hepáticas renales *Evidencia de recuperación de médula ósea *Respaldo familiar *Domicilio cercano al hospital *Expectativa de duración de la neutropenia < 7 días 	<p>Se considera paciente de alto riesgo aquel que reúne las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Expectativa de duración de la neutropenia >7 días *Neutropenia profunda (recuento de neutrófilos <100/mm³) *Presencia de enfermedad concomitante, incluidas las siguientes, aunque no exclusivamente: <ul style="list-style-type: none"> -Inestabilidad hemodinámica -Mucositis oral o gastrointestinal que afecta la deglución o produce diarrea grave -Cambios en el estado neurológico o mental de inicio abrupto -Infección asociada a catéter venoso, en especial si hay infección del túnel -Nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia -Enfermedad pulmonar crónica de base -Insuficiencia hepática (elevación de >5x de transaminasas) o renal (eliminación de creatinina <30ml/min)
--	--

Organización Panamericana de la Salud, "Tratamiento de las enfermedades infecciosas", 5ta. Edición, Washington, D.C.; OPS, 2011

En general, el riesgo de infecciones incrementa con un recuento de neutrófilos menor a 1000cel/ml, sin embargo el riesgo para infecciones varía dependiendo de la causa de la neutropenia. Por ejemplo, pacientes con neutropenia y leucemia aguda tienen un mayor riesgo de desarrollar infección si existe neutropenia, particularmente en casos con un conteo de neutrófilos por debajo de 500 cel/MI. (5)

2.5 Factores de riesgo para Neutropenia febril

Los factores de riesgo pueden ser clasificados en base a: características relacionadas con: el paciente, tratamiento, enfermedades y desordenes genéticos. (11)

2.5.1 Factores de Riesgo relacionados con el paciente

Edad: La edad avanzada es un factor de riesgo para desarrollar NF, así mismo la edad avanzada, se relaciona con NF y hospitalización. El riesgo de hospitalización es significativamente mayor en pacientes > 65 años.

Género: estudios en pacientes con Linfoma No Hodgking (NHL) han encontrado que el género femenino representa un factor de riesgo que se relaciona con el desarrollo de la NF y hospitalización.

Comorbilidades: la presencia de comorbilidades en pacientes con cáncer representa un factor de riesgo significativo con el desarrollo de NF, en pacientes con (NHL) tratados con quimioterapia con CHOP y enfermedades renales o cardiovasculares presentan un riesgo incrementado para la aparición de un evento de NF. Así mismo a mayor número de comorbilidades está asociado a riesgo de mortalidad en la hospitalización de pacientes con NF. (11)

Anormalidades en Exámenes de Laboratorio: Las anomalías de laboratorio que se incluyen son: niveles bajos de linfocitos, neutrófilos, albúmina o hemoglobina, incremento de los niveles de lactato deshidrogenasa, bilirrubinas > 1mg/DI, fosfatasa alcalina >120u/L y aspartato aminotransferasa > 35u/L están asociados con neutropenia severa o NF durante el primer ciclo de quimioterapia (8)

Índice de Masa Corporal (IMC), Superficie Corporal (SC): valores bajos en el IMC y de SC representan un factor de riesgo para el desarrollo de NF y hospitalizaciones. (11)

2.5.2 Factores de Riesgo relacionados con el tratamiento

Régimen de Quimioterapia: ciertos agentes y regímenes quimioterapéuticos tienen mayores efectos de mielosupresión que otros, las Antraciclinas (Doxorubicina), Alquilantes (Ciclofosfamida), y los inhibidores de Topoisomerasas (Etopósido), así como la Gemcitabina son particularmente mielosupresivos, lo cual los hace ser un factor de riesgo para NF.

Profilaxis en Neutropenia: Estudios demuestran que los pacientes que reciben profilaxis primaria con factores estimulantes de granulocitos al inicio del tratamiento con

quimioterapia reduce el riesgo de NF. Muchas de las guías clínicas recomiendan una profilaxis primaria cuando el riesgo de NF es > 20%.

2.5.3 Factores de riesgo relacionados con la Enfermedad

Tipo de Tumor: Se ha demostrado que el tipo de tumor o malignidad es un predictor significativo para el desarrollo de NF. (25)

Enfermedad Avanzada

Factores genéticos: El Gen GSTP1 se encuentra asociado con el riesgo de desarrollar NF en pacientes tratados con Fluoracilo y oxaplatino. Así mismo se ha encontrado que el genotipo MDM2SNP309 y TP53R72P están significativamente asociados con el desarrollo de NF en pacientes tratados con 5-Fluoraciolo (5-FU) + Epirubicina+ciclofosfamida.(11)

2.6 Manejo del paciente Neutropénico Febril

El objetivo primordial debe ser determinar los potenciales sitios de infección, microorganismos implicados y el riesgo de complicaciones relacionadas con la infección.(12) La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, tiempo desde la última quimioterapia, y exposición a infecciones en el hogar. Además, es importante establecer si el paciente está recibiendo de forma profiláctica o empírica antibióticos, corticoides, agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonias, etcétera. La evaluación paraclínica debe incluir hematimetría completa, azoemia, creatinina, iones, bilirrubina y enzimas hepáticas. Debe realizarse radiografía de tórax en todos los pacientes con síntomas o signos respiratorios, aunque hallazgos radiográficos pueden estar ausentes en los pacientes neutropénicos con infección pulmonar. (18)

2.7 Agentes etiológicos

El paciente oncológico es un individuo que tiene mayor riesgo de infección por estar expuesto a múltiples variables como: la enfermedad de base, el tipo de terapéutica a la que es sometido, su estado nutricional, los procedimientos invasivos, hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, la posibilidad de colonización con gérmenes del área hospitalaria multirresistentes, el uso de profilaxis antibiótica y tratamientos empíricos o por la combinación de estos factores. Existe diversidad de agentes patógenos a los que están expuestos, como virus, hongos y protozoarios. Estos organismos predominantes causantes de infección son variados y se relacionan con el tipo de tratamiento de la enfermedad de base, el grado de invasividad sobre el paciente y la institución donde es manejado. Con el advenimiento de esquemas citostáticos más intensivos, los períodos de neutropenia son más prolongados y frecuentes, por consiguiente, se produce un mayor compromiso de los mecanismos de defensa naturales (mucositis). Aproximadamente la mitad de los pacientes neutrópenicos con fiebre tiene una infección establecida u oculta.⁽²⁶⁾ Antes de la década de 1960, se observaba un claro predominio de gérmenes Gram positivos (*Staphylococcus aureus*) responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda. Las infecciones por estos gérmenes disminuyeron considerablemente en la década de 1970, cuando aumentaron en frecuencia los gérmenes gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*). Hoy en día, ha disminuido la frecuencia de estos últimos y resurgieron los cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*) debido al uso de catéteres de larga duración (Hickman, Port-a-Cath, PICC, etc.) y al mayor compromiso de mucosas por los esquemas terapéuticos utilizados. Las bacterias grampositivas causan el 45-70% de las infecciones documentadas y la mayoría son bacteriemias. En cuanto a la agresividad, las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus spp* o *Corynebacterium jeikeium* son menos agresivas, y las producidas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans y *Streptococcus pneumoniae* pueden ocasionar cuadros de infección fulminante con complicaciones graves si no son tratadas rápidamente.⁽¹⁹⁾ En los últimos tiempos, se observa un leve aumento de infecciones por gérmenes poco habituales (*Candida*, *Aspergillus*, etc.), relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia más intensiva con períodos de neutropenia más prolongados y procedencia de área endémica. Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como una infección secundaria. El 80-90% son causadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*, y el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium spp*,

Scedosporium spp, *Zygomycetes*, etc. Asimismo, en algunos centros han surgido *Candida* no-*albicans* resistente a azoles (*Candida lusitanae*, *Candida utilis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis* y *Candida guilliermondii*), muchos de ellos relacionados al uso profiláctico de azólicos. Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se observan con más frecuencia en pacientes con LLA sin profilaxis y en quienes reciben terapias antilinfocitarias. Los virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El herpes simple es el más frecuente y generalmente se relaciona con reactivación; le siguen: varicela, citomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), herpes virus tipo 6. Durante la época de circulación viral se puede observar al virus de la gripe, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, adenovirus. Los parásitos son menos frecuentes, aunque se deberá pensar también en ellos (*Strongyloides*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma cruzi*). (5) Ver Tabla No. 3

Tabla No. 3

Agentes Etiológicos de Neutropenia febril

Bacterias GRAM +	Bacterias GRAM -	Virus	Hongos	Parásitos
<i>S. Aureus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>Herpes 1, 2, 6</i>	<i>Cándida</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>S. Epidermidis</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>CMV</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Toxoplasma</i>
<i>S alfa hemolítico</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>EBV</i>	<i>Mucor</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Serratias</i>	<i>VZV</i>	<i>P. jirovecci</i>	<i>Strongilloides</i>
<i>S. Pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Hepatitis C</i>		<i>Tipanosoma</i>
<i>L. Monocytogenes</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Rotavirus</i>		<i>cruzi</i>
	<i>Salmonella</i>			
	<i>Haemophilus</i>			

"Why is My Patient Neutropenic?" John L. Reagan, MD*, Jorge J. Castillo, MD; Division of Hematology and Oncology, The Miriam Hospital, The Warren Alpert Medical School of 14ánce university.

2.8 Datos clínicos de orientación diagnóstica

Dada la granulocitopenia y la magra respuesta inflamatoria, la fiebre puede ser la única manifestación de infección; los signos y síntomas clínicos no permiten predecir el agente etiológico. Los focos habituales suelen encontrarse en mucosas (mucositis) y están producidos por bacterias anaeróbicas (*Bacterioides fragilis*, *Clostridium spp*), *Candida spp*, o virus (herpes simple) o formas mixtas. Ver Tabla 4.

La esofagitis, sola o asociada a mucositis, puede ser debida a los agentes anteriores, a los cuales se agrega el CMV. Este foco, habitualmente se convierte en el origen de la diseminación sistémica de las micosis candidiásicas, lo cual justifica el tratamiento

precoz con Anfotericina B; los tras-plantados de médula ósea tienen un riesgo incrementado de diseminación sistémica. Otra manifestación gastrointestinal es la diarrea grave por *Clostridium difficile*. La enteritis necrosante en el paciente neutropénico, también llamada tiflitis, es un episodio grave, se acompaña de fiebre con dolor abdominal, distensión, edema y ascitis. Este cuadro es localmente invasivo debido a la disrupción de la mucosa gastro-intestinal, desde donde los gérmenes alcanzan la circulación sistémica. Los microorganismos aislados más frecuentemente son *P. aeruginosa* y enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp*); muchas de estas infecciones son polimicrobianas. La colecistitis, hepatitis, pancreatitis y las ulceraciones múltiples pueden ser debidas a CMV, y están más relacionadas con períodos de inmunosupresión prolongados. Lesiones cutáneas: relacionadas con inserción de catéteres centrales y periféricos, punción lumbar, biopsia de médula ósea. La presencia de nódulos debe hacer sospechar: *Candida*, mucormicosis, ectima gangrenoso (*Pseudomonas*), celulitis gangrenosa (*Aspergillus*, mucormicosis), oclusión arterial trombótica con isquemia distal (*Aspergillus*). Las lesiones necróticas pueden deberse a *Clostridium spp* (presencia de gas), bacilos gramnegativos, aerobios como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y otros anaerobios, como *Peptostreptococcus* y *Bacteroides spp*. Los abscesos perirectales pueden presentarse con dolor local solamente y ausencia de fluctuación típica, calor o supuración. Otro foco causante de síndrome febril prolongado sin otra manifestación clínica, es el compromiso sinusal (aun con Rx normal), por *Streptococcus*, *Haemophilus* y *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, y *Aspergillus* si el paciente tiene un recuento menor de 100 PMN/mm³. La otitis externa necrotizante es causada generalmente por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* o *Enterococcus*. Los abscesos hepáticos y esplénicos (frecuentemente de origen micótico) deben ser sospechados, requiriendo, si es necesario, realizar una tomografía computada junto con un fondo de ojo para descartar endoftalmitis candidiásica. La infección respiratoria baja se presenta habitualmente con signos sutiles e infiltrados que generalmente aparecen cuando los recuentos son superiores a 500 PMN/mm³; se relaciona con bacilos gramnegativos u hongos, especialmente cuando existen lesiones cavitadas.⁽²⁰⁾

2.9 Métodos Diagnósticos:

Laboratorio al ingreso: Hemograma completo, dos hemocultivos (si paciente tiene catéter venoso central se debe tomar hemocultivo periférico y cultivo de catéter), orina completa, pruebas de función renal, urocultivo, PCR cuantitativa, Radiografía de tórax.

Otros estudios: imágenes (ecografía, tomografía, RNM, etc.), cultivos, serologías o búsqueda de antígenos de acuerdo a la necesidad del paciente.

Tabla No. 4
Localizaciones más frecuentes de los focos infecciosos detectados al ingreso

Tabla 2. Localizaciones más frecuentes de los focos infecciosos detectados al ingreso

Localización de la lesión y su relación con el posible agente etiológico				
Órgano o sistema	Bacteria	Hongo	Virus	Parásito
Cavidad oral	<i>Strep. α hemolítico</i> Anaerobios de la vía aérea superior	<i>Candida albicans</i>	Herpes simple	
Esófago		<i>Candida albicans</i>	Herpes simple CMV	
Gastrointestinal	Grampositivos Gramnegativos (Enterobacterias) Anaerobios	<i>Candida spp</i>	CMV Rotavirus	Coccidios
Senos paranasales	Grampositivos Gramnegativos (en especial no fermentadores) Anaerobios de la VAS	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	
Foco respiratorio	Grampositivos Gramnegativos	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	CMV VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	Toxoplasmosis pulmonar
Piel	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> Gramnegativos	<i>Candida no albicans</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	HSV VZV	<i>Sarcoptes</i>
Foco urinario	<i>Enterococcus</i> Gram negativos	<i>Candida albicans</i> y no <i>albicans</i>	Adenovirus CMV	
Sistema Nervioso central	<i>Streptococcus</i> <i>Listeria</i>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>	HSV VZV CMV	Toxoplasmosis <i>Tripanosoma cruzi</i> Amebas de vida libre

VAS: vía aérea superior, CMV: citomegalovirus; VSR: virus sincial respiratorio; HSV: virus herpes simple; VZV: varicela zóster virus.

"Why is My Patient Neutropenic?" John L. Reagan, MD*, Jorge J. Castillo, MD; Division of Hematology and Oncology, The Miriam Hospital, The Warren Alpert Medical School of Brown University.

2.10 Otros estudios

Muestra fecal: ante un episodio de diarrea se debe pensar en gérmenes no habituales, buscar toxina de *Clostridium difficile*, bacterias, virus y parásitos. La búsqueda de polimorfonucleares puede ser negativa en estos pacientes. Debido a la prevalencia de parasitosis intestinales en nuestro país, es recomendable pedir el estudio parasitológico.

Piel: en toda lesión que parezca infectada deberá realizarse cultivo, biopsia o ambos.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): no debe estudiarse de rutina, aunque debe plantearse ante la sospecha de meningitis o encefalitis.

Tomografía computada: en los pacientes sintomáticos con radiografía de tórax normal en quienes persiste la fiebre y se sospeche foco pulmonar.

Ecocardiografía: en aquellos pacientes con catéteres vasculares centrales (endocarditis infecciosa). Ecografía abdominal: en manos experimentadas puede ser de utilidad en aquellos pacientes con diagnóstico presuntivo de tiflitis. Un engrosamiento > 5 mm de la pared intestinal es considerado anormal, y deberemos plantearnos el diagnóstico de tiflitis, en presencia de fiebre, diarrea y dolor abdominal.

Serología para virus: virus herpes simple (VHS), *Citomegalovirus* (CMV), virus de *Epstein-Barr* (EBV), etc.

Inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis jiroveci*. Inmunofluorescencia indirecta para antígenos respiratorios.

2.11 Tratamiento

Habitualmente el esquema de tratamiento antibiótico inicial es empírico. Cada centro de atención deberá utilizar el que crea más conveniente de acuerdo con la categorización del paciente (alto y de bajo riesgo), localización de la infección y epidemiología del lugar donde es atendido el paciente, como así también, según la estructura con la que se cuenta para su seguimiento. No existe régimen antibiótico alguno que pueda ser recomendado para ser aplicado en forma inequívoca a todos los pacientes neutropénicos febriles. ⁽²¹⁾

Agregar vancomicina u otro antibiótico contra bacterias grampositivas (ej. Linezolid) en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Evidencia de sepsis, que incluya choque, hipotensión, émbolos sépticos, mala perfusión distal, dificultad respiratoria sin explicación o hipoxemia.
- Neumonía documentada por radiografía de tórax
- Hemocultivo positivo para bacteria grampositivas, antes de que se disponga de su identificación.
- Suspensión de infección grave relacionada con catéter.
- Infección de piel y partes blandas
- Colonización por cepas de neumococo resistentes a penicilina-cefalosporinas, Staphylococcus aureus resistentes a meticilina o enterococos resistentes a vancomicina.
- Mucositis graves

Si se agregó vancomicina y otro antibiótico contra bacterias grampositivas al régimen terapéutico inicial, debe suspenderse al cabo de 2 o 3 días, si no existe crecimiento de alguna bacteria susceptible.

Cuando se administran antibióticos empíricamente, la mediana del tiempo de reducción de la fiebre en pacientes con neoplasias hematológicas, es de alrededor de 5 días, para los pacientes con menos riesgo y tumores sólidos, la mediana del tiempo en que reduce la fiebre es de 2 días. (22)

2.12 Esquemas propuestos:

Tratamiento inicial por vía oral: es una modalidad posible utilizada en algunos centros de alta complejidad, con estructura y seguimiento adecuados.

Tratamiento ambulatorio: se podrá plantear luego de una adecuada categorización y evaluación del paciente.

Tratamiento hospitalario de inicio y luego ambulatorio: de acuerdo con la categorización del paciente, foco de infección detectado, documentación microbiológica y evolución del paciente dentro de las 48 h de iniciado el tratamiento. (5)

2.13 Necesidad de cambios en el tratamiento empírico inicial:

Una vez instalado el plan terapéutico, el paciente es revalorado clínicamente y microbiológicamente dentro de las 48-72 h, ante la necesidad de modificar o ampliar el esquema inicial. Ver Figura 2.

Si el paciente está afebril (> 48 h) con cultivos negativos, sin foco clínico y con recuperación de neutrófilos (> 100/mm³) y PCR baja, se puede plantear la suspensión de los mismos, indicándose pautas de alarma y control clínico cercano. Si hay foco detectado y controlado, con germen aislado, se puede pasar a antibióticos por vía oral hasta completar el tratamiento.

Si la fiebre persiste más de 72 h sin identificación de germen, se planteará de acuerdo con la clínica, la respuesta medular (el recuento de neutrófilos, monocitos y linfocitos) y los resultados microbiológicos, re cultivar al paciente para definir la necesidad de una rotación de antibióticos y nueva imagen pulmonar

Si no hay cambios clínicos en el estado del paciente y la revalorización no aporta nuevos datos se puede continuar con el mismo esquema antibiótico hasta completar entre 7-10 días. (21)

Con documentación microbiológica, se ajusta el tratamiento de acuerdo al germen aislado o foco. De acuerdo a la situación clínica del paciente y su evolución se podrá administrar los mismos por vía oral o endovenosa. (5)

Si persiste febril y neutropénico entre 5 y 7 días sin documentación microbiológica, realizar nuevos cultivos y agregar al esquema desoxicolato de anfotericina B; se indicará a una dosis de 0,25 mg/kg/día y se aumentará progresivamente según la gravedad del cuadro hasta llegar a una dosis de 0,75-1,5 mg/kg/día de acuerdo a la existencia o no de foco fúngico confirmado. La dosis total diaria no debe exceder los 50 mg/día. Ver Figura 3.

Figura No. 1

Evaluación inicial del paciente neutropénico febril

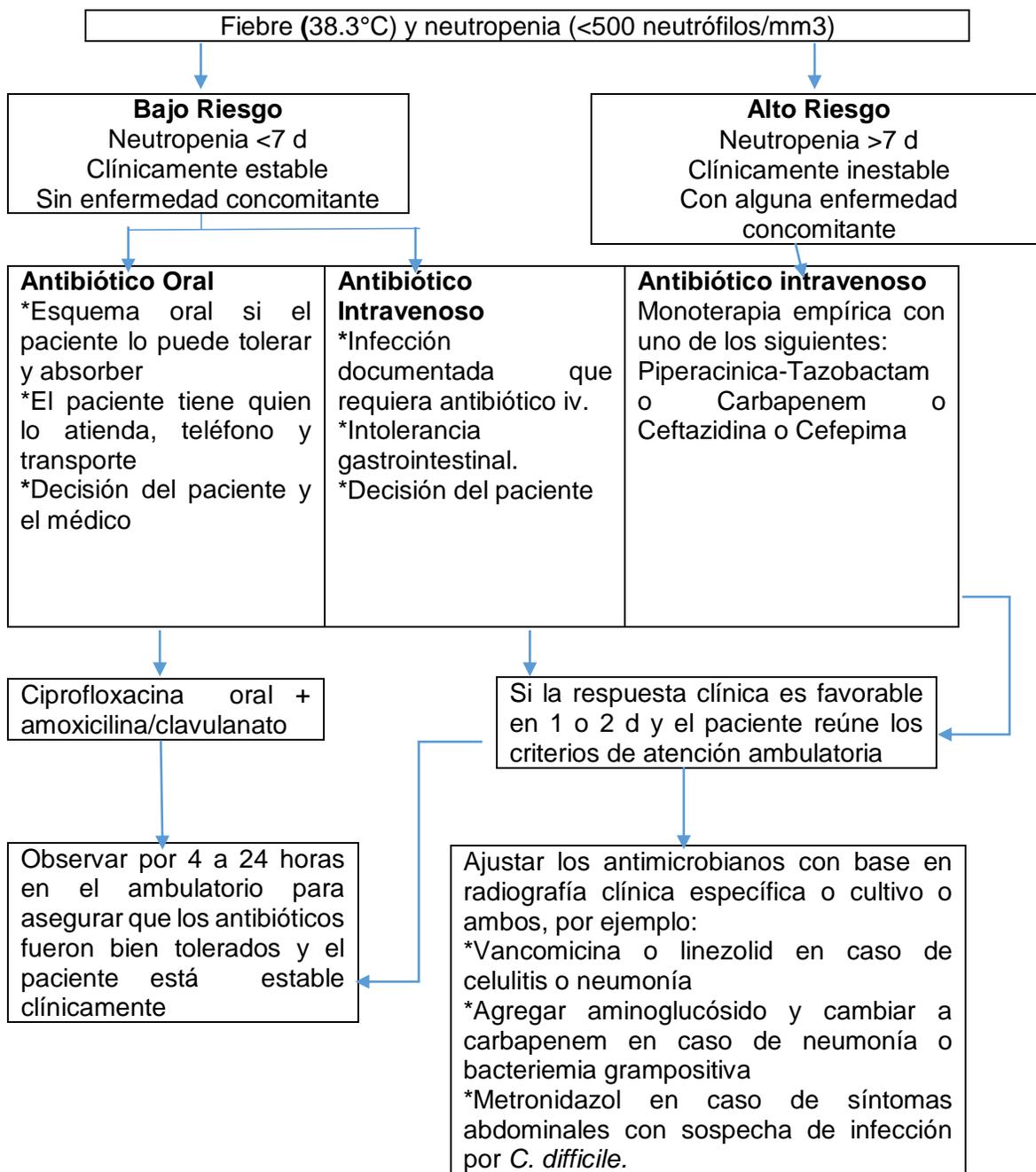


Figura No. 2
Reevaluación del paciente neutropénico febril

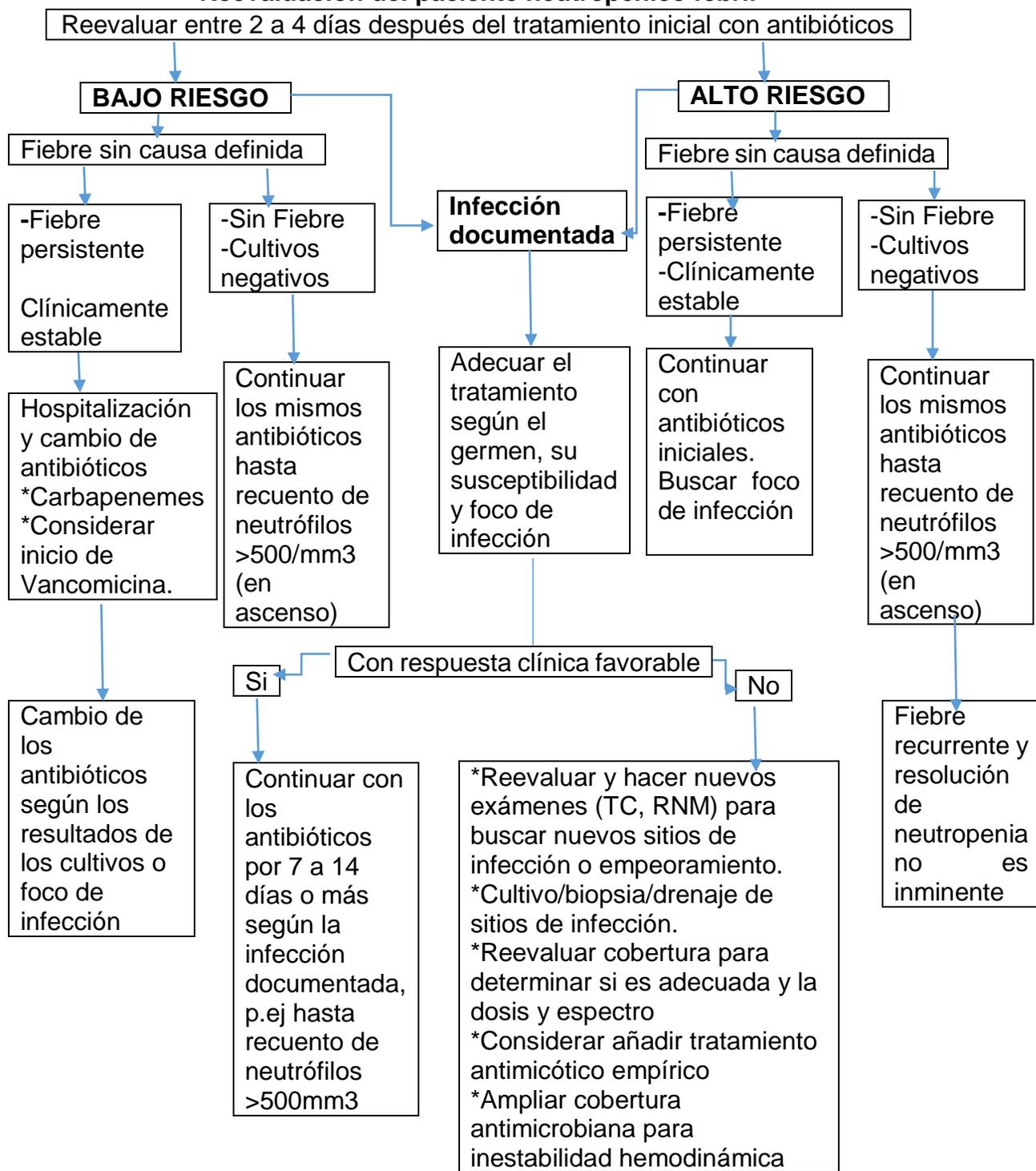
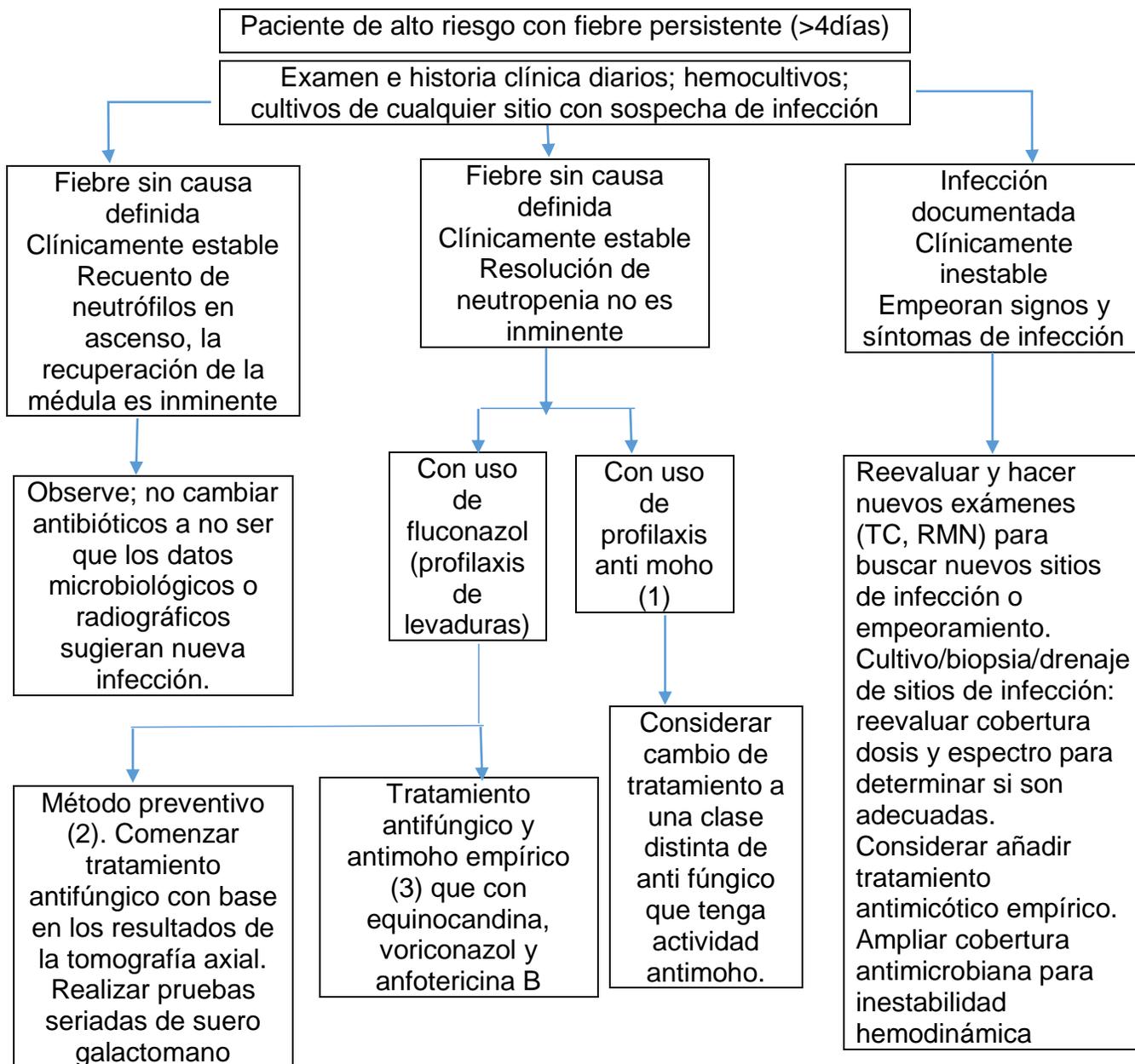


Figura No. 3

Manejo con antibióticos del paciente neutropénico febril



- (1) Profilaxis con Itraconazol o azoles de nueva generación (voriconazol o posaconazol)
- (2) Atención anticipada (preventiva) consiste en una combinación de pruebas clínicas, serológicas y CT para iniciar tratamiento antimicótico
- (3) La opción de dar un agente antimicótico empíricamente depende de la posibilidad de encontrar agentes micóticos patógenos, de la toxicidad y el costo del tratamiento.

Figura No. 4

Evaluación de la duración del tratamiento con antibióticos del paciente neutropénico febril

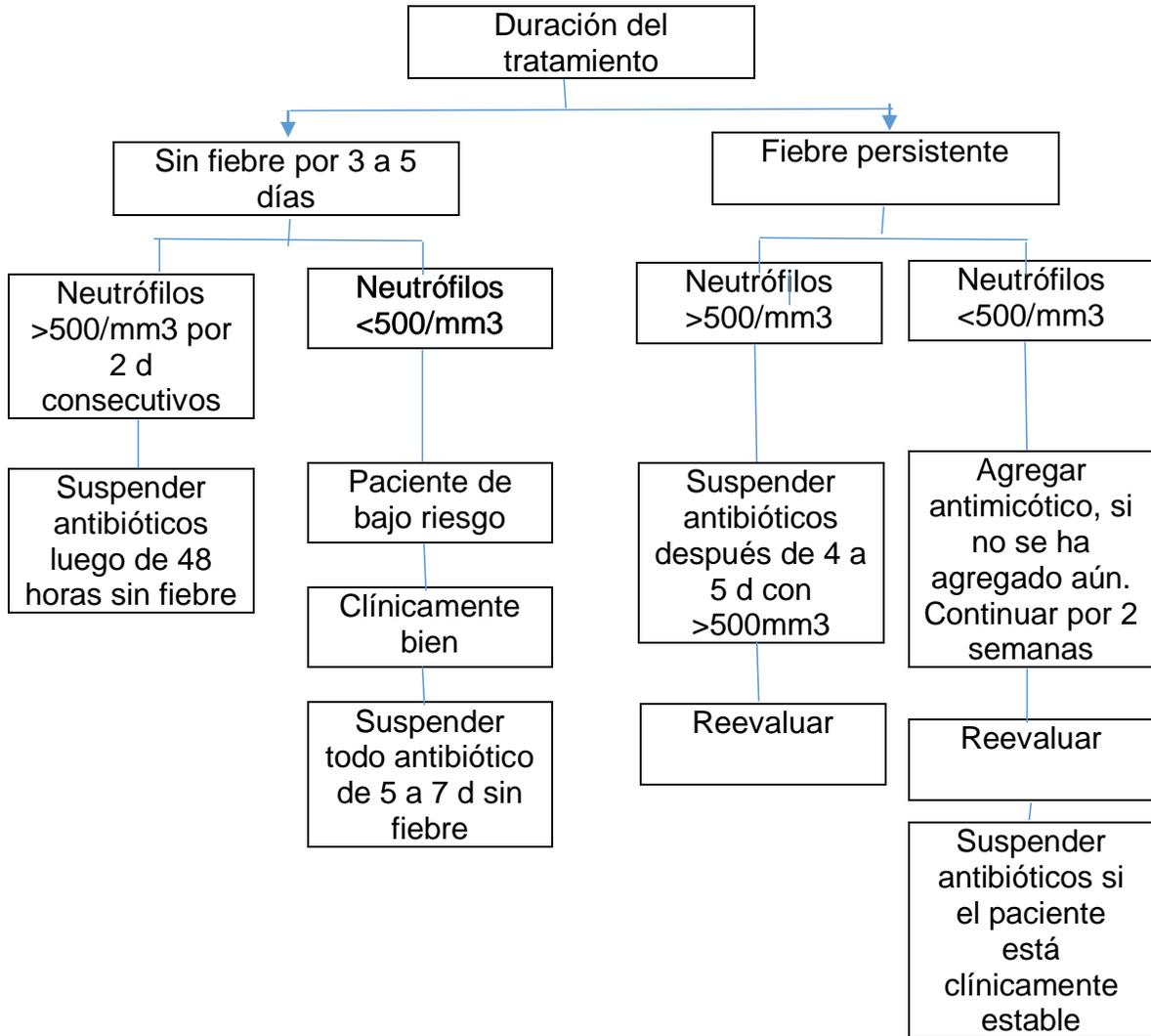
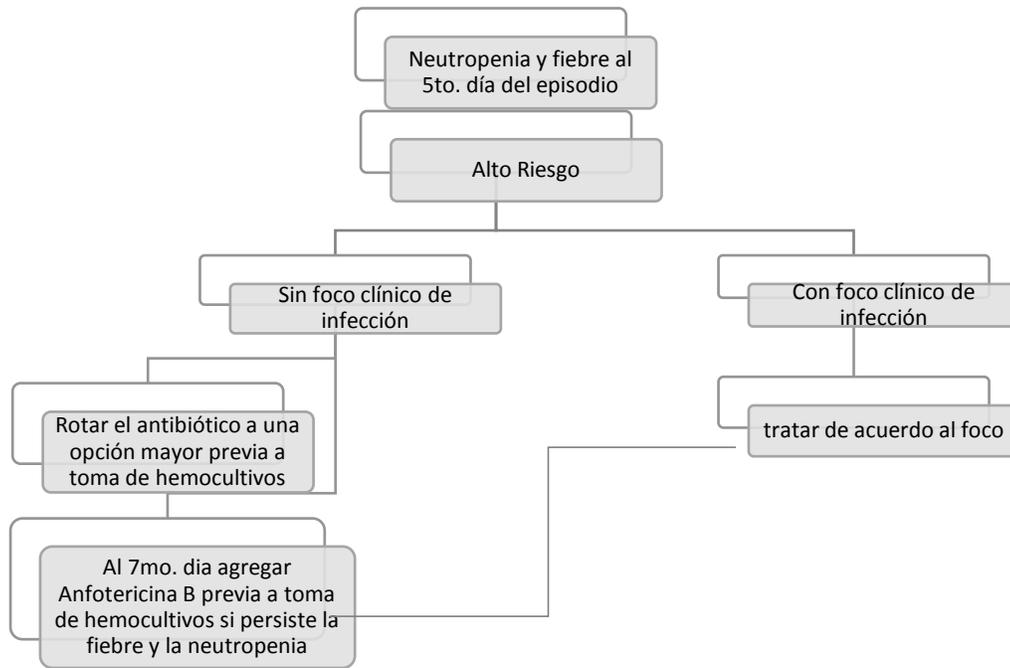


Figura No. 5

Evolución posterior de los pacientes con neutropenia y fiebre de alto riesgo



“Why is My Patient Neutropenic?” John L. Reagan, MD*, Jorge J. Castillo, MD; Division of Hematology and Oncology, The Miriam Hospital, The Warren Alpert Medical School of Brown University.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

3.1.1 Caracterizar a los pacientes neutropénicos febriles oncológicos según sus factores clínicos, epidemiológicos, microbiológicos y el pronóstico durante su estancia hospitalaria.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Describir el perfil clínico, epidemiológico de los pacientes oncológicos con neutropenia febril al ingreso.

3.2.2 Identificar los principales microorganismos que se aíslan en cultivos de pacientes neutropénicos febriles oncológicos

3.2.3 Describir susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados en este grupo de pacientes.

3.2.4 Describir la condición clínica y características de laboratorio de los pacientes neutropénicos febriles oncológicos en el momento de egreso.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio descriptivo transversal realizado en los servicios de encamamiento de adultos de medicina interna del hospital Roosevelt, durante Enero a Diciembre de 2015.

4.2 Unidad primaria de muestreo: Pacientes adultos ingresados al departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt.

4.3 Unidad de análisis: Datos clínicos, microbiológicos y epidemiológicos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

4.4 Unidad de Información: Pacientes adultos ingresados al departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt, con sus respectivos registros clínicos.

4.5 Población y muestra

4.5.1 Población o universo: todos los pacientes oncológicos ingresados al departamento de medicina interna con diagnóstico de neutropenia febril del Hospital Roosevelt durante los meses de Enero –Diciembre 2015

4.5.2 Muestra: No probabilística, a conveniencia

4.6 Selección de los sujetos a estudio:

4.6.1 Criterios de inclusión:

Pacientes hematooncológicos mayores de 12 años, que sean ingresados con diagnóstico de neutropenia febril al departamento de medicina interna, según la definición de caso

4.6.2 Criterios de exclusión:

Pacientes hematooncológicos con neutropenia febril que no tengan cultivos de microbiología.

4.7. Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.

4.7.1 Técnicas de recolección de datos

Para este estudio se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes hematológicos con Neutropenia febril que ingresaron al departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt durante los meses de Enero a Diciembre del año 2015. Los datos fueron recolectados por medio de una boleta de recolección de datos realizada para el estudio, la cual está conformada por las variables que se estudiaron en esta investigación.

4.7.2 Procesos

Fase I: Autorización de protocolo por el comité de Investigación del Hospital Roosevelt, de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Fase II: Obtención de la autorización total por el Comité de ética del Hospital Roosevelt y por el Jefe de departamento de Medicina Interna.

Fase III: Preparación y estandarización de los instrumentos previamente ya elaborados y autorizados.

Fase IV: Se identificaron a los pacientes que cumplían con la definición de caso de neutropenia febril en los diferentes servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt

Fase V: Se recolectaron los datos de cada paciente durante un año al revisar los expedientes clínicos del último ingreso y de los ingresos previos, mediante el instrumento establecido.

Fase VI: Se llevó a cabo la tabulación de datos a través del programa Excel de Microsoft Office, y el programa estadístico informático SPSS

Fase VII: para el análisis de datos se realizó un resumen de datos con el cálculo de las frecuencias absolutas y el porcentaje de las características demográficas y clínicas de los pacientes. Así mismo se realizó un resumen de datos sobre los hallazgos microbiológicos documentados en cada paciente, describiendo sus frecuencias absolutas, y el porcentaje que cada de una de ellas representa. Se evaluó la asociación a través de la prueba de ji cuadrado, comparando las variables:

número de ingresos y resistencia asociada, fase de la enfermedad y estadio de la neutropenia, uso de antibióticos previos y resistencia bacteriana.

Fase VII: para el análisis de datos se realizó un resumen de datos con el cálculo de las frecuencias absolutas y el porcentaje de las características demográficas y clínicas de los pacientes. Así mismo se realizó un resumen de datos sobre los hallazgos microbiológicos documentados en cada paciente, describiendo sus frecuencias absolutas, y el porcentaje que cada de una de ellas representa. Se evaluó la asociación a través de la prueba de ji cuadrado, comparando las variables: número de ingresos y resistencia asociada, fase de la enfermedad y estadio de la neutropenia, uso de antibióticos previos y resistencia bacteriana.

4.7.3 Instrumento:

Se utilizó para la recolección de datos una boleta que contiene 22 incisos en los que la mayoría se corresponde con el número de variables a estudiar, siendo estos datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes, que corresponden a las características demográficas, clínicas y microbiológicas de cada sujeto a estudio.

4.8 Procesamiento y Análisis de Datos

Para realizar una descripción de los factores clínicos y de microbiología en los pacientes neutropenicos febriles se utilizaron las variables: edad, sexo, fase de la enfermedad oncológica, clasificación de la neutropenia, uso previo de antibióticos, microorganismo aislado, mecanismos de resistencia bacteriana, ingresos previos por NF, uso de quimioterapia, comorbilidades del paciente.

Se tabularon los datos de la población en una hoja electrónica de Excel y posteriormente se realizó un análisis de datos en el software SPSS 23.0

El análisis consistió en el cálculo de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas; los datos cuantitativos se resumieron con medias y desviación estándar.

Se realizaron tablas de contingencia para el análisis de la asociación estadística entre las variables seleccionadas. Se utilizó la fórmula de ji cuadrado para determinar la asociación de las variables. Nivel de significancia del 95%.

4.9 Límites de la investigación

4.9.1 Obstáculos

Dentro de las dificultades que se presentaron al realizar este estudio fue la falta de datos en los expedientes clínicos con respecto a las características microbiológicas y resultados de cultivos así como la descripción de la fase de la enfermedad de cada sujeto en el estudio, por lo cual se tuvo que extraer el resto de datos de la base de datos del departamento de microbiología, la base de datos de epidemiología del departamento de Medicina interna y de los expedientes clínicos de la consulta externa de Hemato-Oncología.

4.9.2 Alcances

Los datos estadísticos obtenidos en este estudio representan un parámetro para establecer el comportamiento de la población oncológica con diagnóstico de neutropenia febril y sobre todo de los microorganismos aislados en estos pacientes y sus mecanismos de resistencia, lo cual contribuye sobre la toma de decisiones en el uso adecuado y racional de antibióticos tanto intra como extra-hospitalarios.

Así mismo aporta información sobre los mecanismos de resistencia antibiótica que presenta este grupo de pacientes, lo cual permite la escogencia adecuada de terapia antibiótica para la cobertura de infecciones, creando una base de datos intrahospitalarios con información sobre las características clínicas y la resistencia de los microorganismos aislados en los pacientes.

4.10 Aspectos éticos de la Investigación

Toda investigación en seres humanos debiera realizarse de acuerdo con tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. En forma general, los principios estarán basados fundamentalmente en garantizar la confidencialidad de la información que se encuentra en los registros de los pacientes, de esta manera el investigador se compromete a no publicar, ni proporcionar información a terceros de ningún dato que los identifique.

Con esta investigación se obtendrán nuevos datos y se confirmaran otros ya conocidos sobre un tema de salud que afecta a muchos hospitales y servicios de atención en salud.

En cuanto a la protección de la confidencialidad para la investigación limitada a registros médicos de pacientes, el acceso fue aprobado y autorizado por un comité de evaluación ética.

V. RESULTADOS

A continuación, se muestra las tablas de resultados de los pacientes hemato-oncológicos ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt que fueron incluidos en este estudio durante los meses de Enero a Diciembre de 2015, siendo en su totalidad 45 pacientes, 28 del sexo masculino y 17 del sexo femenino.

Tabla 1.
Características demográficas de los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril

N=45			
Características demográficas		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	17	37.8%
	Masculino	28	62.2%
Edad (años)	Media (DE)	34	(16)
Etnia	Ladino	33	73.3%
	Indígena	12	26.7%
Escolaridad	Primaria	28	62.2%
	Secundaria	15	33.3%
	Diversificado	2	4.4%
Residencia	Urbano	14	31.1%
	Rural	31	68.9%

Fuente: Datos obtenidos por medio de instrumento de recolección de datos.

DE desviación estándar

En la tabla anterior se puede observar que de los pacientes estudiados predomina el sexo masculino con un 62.2%, siendo la media de edad 34 años para ambos sexos. En cuanto a la residencia cabe destacar que por cada paciente procedente del área urbana dos son procedentes del área rural, siendo en su mayoría de etnia ladina con un 73.3%. La educación primaria fue la que se reportó con mayor frecuencia 62.2%.

Tabla 2.

Características clínicas y de la atención hospitalaria de los pacientes hematológicos con Neutropenia Febril

Características clínicas y de la atención hospitalaria	Frecuencia	Porcentaje	
	LLA	33	73.3%
	LLC	7	15.6%
	LMA	2	4.4%
	Cáncer en cuello	1	2.2%
	Cáncer epidermoide	1	2.2%
Diagnóstico	Osteosarcoma	1	2.2%
Fase de tratamiento de la Enfermedad	Debutante	7	18.4%
	Inducción	19	50.0%
	Consolidación	5	13.2%
	Mantenimiento	6	15.8%
	Paleación	1	2.6%
Clasificación de neutropenia	Moderada	9	20.0%
	Severa	36	80.0%
Comorbilidades	Hipertensión arterial	3	6.7%
	Diabetes mellitus	2	4.4%
	Ninguna	42	88.9%
Síntomas asociados	Fiebre	45	100.0%
	Astenia	26	57.8%
	Adinamia	9	20.0%
	Hiporexia	8	17.8%
	Naúsea	3	6.7%
	Artralgias	3	6.7%
	Vómitos	2	4.4%
	Disfagia	2	4.4%
	Otros	6	13.3%
Ingresos previos por NF en el último año	No	29	64.4%
	Sí	16	35.6%
Cantidad de ingresos	Mediana (Q1, Q3)	0	(0, 1)
Días de estancia	Mediana (Q1, Q3)	10	(7, 15)
Condición Egreso	Fallecido	3	6.7%
	Mejorado	39	86.7%
	Contraindicado	2	4.4%
	Traslado	1	2.2%

Fuente: Datos obtenidos por medio de instrumento de recolección de datos

LLA: Leucemia Linfocítica Aguda, LLC: Leucemia Linfocítica crónica, LMA: leucemia mieloide aguda, NF: Neutropenia febril.

En la tabla 2, se puede observar que la mayoría de los pacientes cursan con un diagnóstico de tumor líquido correspondiente al 93% de la población, siendo la leucemia linfocítica aguda el diagnóstico de base mayormente documentado con un 73.3% (n=33).

La mayoría de pacientes a quienes se les documentó Neutropenia Febril se encontraban dentro de la fase de inducción de tratamiento con antineoplásicos (50%), seguido por los pacientes que aún no tenían tratamiento (18.4%), seguidamente de los pacientes que se encontraban en tratamiento de mantenimiento respectivamente (15.9%).

En lo que respecta a la clasificación de la neutropenia, 80% (n=36) de los pacientes se encontraban con una neutropenia severa al momento del ingreso, conociendo que al referirnos a este término hablamos de un conteo de neutrófilos menos a 500 cel/mm³.

En el 35.6% de los pacientes se documentaron ingresos previos por neutropenia febril durante el último año, con una media de 1.06 ingresos.

Se puede observar que en cuanto a la presencia de comorbilidades la mayoría de pacientes no presenta ninguna (88.2%), y en el caso de aquellos que si la presentan las que pueden ser enumerados son Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial.

De los pacientes a estudio, el 100% presentó fiebre como principal síntoma seguido de astenia con un 57%, con un promedio de 10 días de estancia hospitalaria.

En cuanto a su condición de egreso el 86.7% resolvió el cuadro de neutropenia febril, mientras que fueron tres los pacientes que fallecieron, obteniendo una mortalidad de 6.7% [IC 95% 1.40 a 18.27].

**Tabla 3.
Antibióticos y resistencia**

Antibióticos usados y resistencia		Frecuencia	Porcentaje
Antibiótico de ingreso	Piperacilina/Tazobactam-Amikacina	27	60.0%
	Ceftriaxona-Amikacina	9	20.0%
	Cefepime -Amikacina	3	6.7%
	Imipenem	3	6.7%
	Ampicilina/Sulbactam – Amikacina	1	2.2%
	Cefotaxima -Amikacina	1	2.2%
	Meropenem-Amikacina	1	2.2%
	Otros anti infecciosos	Anti- fúngicos	3
Antiparasitario		2	4.4%
Oseltamivir		1	2.2%
Antituberculosos		1	2.2%
Resistencia	No	13	54.2%
	Sí	11	45.8%
Mecanismo de resistencia	Ninguno	13	54.2%
	BLEE	10	41.7%
	Meticilino resistente	1	4.2%
Cambio antibiótico	No	1	9.1%
	Sí	10	90.9%

Fuente: Datos obtenidos por medio de instrumento de recolección de datos

En la tabla 3, se puede observar que la principal combinación de antibióticos que se utilizó en el manejo de la NF fue Piperacilina Tazobactam-Amikacina en un 60% de los casos, seguido de Ceftriaxona-Amikacina con un 20%.

En tres pacientes fueron documentadas infecciones por hongos, por lo que se utilizó antifúngicos para estos casos.

Así mismo esta tabla demuestra que a 10 pacientes, se les modificó tratamiento antibiótico debido a la resistencia bacteriana documentada en los cultivos positivos.

Tabla 4.
Microorganismos aislados y cultivos realizados

Microorganismos aislados y cultivos	Frecuencia	Porcentaje	
Microorganismos aislados	<i>E. coli</i>	4	8.9%
	<i>S. epidermidis</i>	3	6.7%
	<i>Klebsiella sp.</i>	3	6.7%
	<i>C. albicans</i>	2	4.4%
	<i>Clostridium +</i>	2	4.4%
	<i>S. hominis</i>	2	4.4%
	Bacilo Gram -	2	4.4%
	* <i>M. tuberculosis</i>	2	4.4%
	Bacilo Gram +	1	2.2%
	<i>C. glabrata</i>	1	2.2%
	<i>C. tropicalis</i>	1	2.2%
	**Influenza A +	1	2.2%
	<i>P. aeruginosa</i>	1	2.2%
	<i>S. haemolyticus</i>	1	2.2%
	<i>S. viridans</i>	1	2.2%
Estéril	22	48.9%	
Cultivo donde se aislaron los microorganismos	Hemocultivo	9	20.0%
	Urocultivo	8	17.8%
	Cultivo de Secreción	2	4.4%
	Aspirado orotraqueal	1	2.2%
	Biopsia	1	2.2%
	Catéter	1	2.2%
	Coprocultivo	1	2.2%
	*GeneXpert sangre	1	2.2%
	**Hisopado nasofaríngeo	1	2.2%
Resistencia	No	13	54.2%
	Sí	11	45.8%
Mecanismo de Resistencia	Ninguno	13	54.2%
	BLEE	10	41.7%
	Meticilino resistente	1	4.2%

Fuente: Datos obtenidos por medio de instrumento de recolección de datos

*Mycobacteria tuberculosis-aislamiento por PCR en tiempo real

**Virus de Influenza-aislamiento por PCR viral.

En la tabla anterior se puede observar cuales fueron los principales microorganismos aislados en los diferentes cultivos realizados a los pacientes, si bien la mayoría de cultivos fueron estériles, se puede establecer que las bacterias gram negativas representan un porcentaje importante en el aislamiento de los cultivos, siendo la *Escherichia coli* la que se presentó con mayor frecuencia con un 8.9% (N=4), seguido de la *Klebsiella pneumoniae* con un 6.7%. Así mismo las bacterias gram positivas también representaron parte importante en la producción de infección de los pacientes con neutropenia febril, siendo el *Staphylococcus epidermidis* el que se presentó con mayor frecuencia con un 6.7%.

Otros microorganismos como los hongos, mycobacterias y virus también fueron aislados en los cultivos aunque en menor cantidad, pero en conjunto representan un porcentaje mayor que las bacterias gram positivas y gram negativas por si solas.

La mayoría de los microorganismos fueron aislados en hemocultivos, urocultivos en un 20 y 17.8 % respectivamente. De todos los cultivos, 11 presentaron microorganismos con mecanismo de resistencia, de los cuales seis fueron hemocultivos, dos urocultivos, dos cultivos de secreción y un cultivo de biopsia, siendo el principal mecanismo de resistencia presentado la producción de betalactamasas en un 41.7%.

Tabla 5.
Evaluación de la asociación entre fase de la enfermedad y el número de ingresos por NF

Fase de la enfermedad	Número de ingresos		
	0	1	2
Debutante	7 100.0%	0 0.0%	0 0.0%
Inducción	17 89.5%	2 10.5%	0 0.0%
Consolidación	1 20.0%	4 80.0%	0 0.0%
Mantenimiento	2 33.3%	3 50.0%	1 16.7%
Paleación	0 0.0%	1 100.0%	0 0.0%
Recaida	2 28.6%	5 71.4%	0 0.0%

Fuente: Datos obtenidos por medio de instrumento de recolección de datos

En la tabla 5 se evidencia la asociación entre la fase de tratamiento de la enfermedad y si esta se relaciona con el número de ingresos por neutropenia febril, lo cual indica que los aunque no existe asociación estadísticamente significativa los pacientes que se encuentran en consolidación y Recáida presentan mayor número de ingresos por neutropenia febril que los pacientes que se encuentran en otras fases.

Tabla 6.
Evaluación de la asociación entre número de ingresos y resistencia

Número de ingresos	Resistencia	
	No	Sí
0	10	6
	62.5%	37.5%
1	2	5
	28.6%	71.4%
2	1	0
	100.0%	0.0%

Valor p ji cuadrada = 0.208

En la tabla anterior se asoció el número de ingresos por neutropenia febril de cada paciente durante el último año con la presencia de cultivos positivos que presentaran resistencia bacteriana, no observándose asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, sin embargo había un mayor porcentaje de resistencia en pacientes con un ingreso previo que aquellos que no tenían ningún ingreso.

En la tabla No. 7 no se observó asociación significativa entre el grado de neutropenia con el número de ingresos, aunque se demuestra que los pacientes que sí han sido ingresados con anterioridad presentan una mayor frecuencia de resistencia.

Tabla 7.

Evaluación de la asociación entre número de ingresos y grado de neutropenia

Número de ingresos	Neutropenia	
	Moderada	Severa
0	7	22
	24.1%	75.9%
1	2	13
	13.3%	86.7%
2	0	1
	0.0%	100.0%

Valor p ji cuadrada =0.614

VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Para la realización de este estudio se dio seguimiento a 45 pacientes hemato-oncológicos con diagnóstico de neutropenia febril, hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante de 2015. Se realizó dicho estudio con la población total documentada de los pacientes neutropénicos febriles.

La neutropenia febril es una de las principales complicaciones de los pacientes hemato-oncológicos y sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia, lo cual predispone a infecciones bacterianas y fúngicas graves, así pues en la población hemato-oncológica del Hospital Roosevelt la NF también representa una de las principales causas de ingreso y de estadía hospitalaria prolongada.

La presencia de neutropenia febril en pacientes con tumores líquidos en los pacientes hospitalizados en el Hospital Roosevelt represento el 93%, mientras que aquellos que tenían diagnóstico de tumores sólidos con NF solo representó el 7%, lo cual coincide con la literatura sobre esta enfermedad ya que la mayoría de pacientes que sufre episodios de NF son aquellos que tienen diagnóstico de tumores líquidos siendo de hasta un 80%. (Ver tabla 1)

La mayoría de pacientes a quienes se les documento Neutropenia Febril se encontraban dentro de la fase de inducción de tratamiento con antineoplásicos (50%).

En lo que respecta a la clasificación de la neutropenia, el 80% (n=36) de los pacientes se encontraban con una neutropenia severa al momento del ingreso, lo cual hace que los pacientes sean mayormente propensos a tener infecciones.

En el 35.6% de los pacientes se documentaron ingresos previos por neutropenia febril durante el último año, con una media de 1.06 ingresos.

Respecto a la presencia de comorbilidades la mayoría de pacientes no presenta ninguna (88.2%), y en el caso de aquellos que si la presentaban fueron la Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial las más frecuentes, esto es debido a que la media de edad de los

pacientes a estudio es de 34 años, siendo adultos jóvenes y por ende con menor probabilidad de enfermedades crónicas diferentes a las hemato-oncológicas.

La mayoría de pacientes no tenían un foco de infección documentado y el 48.2% de cultivos realizados a los pacientes fueron estériles, sin embargo se puede establecer que las bacterias Gram-negativas representan un porcentaje importante en el aislamiento de los cultivos en nuestra población hospitalaria con un 22.2% (10), siendo la *Escherichia coli* la que se presentó con mayor frecuencia con un 8.9%, en contra parte los microorganismos gram-positivos representaron un 17.7% (8), lo cual difiere a lo descrito en las poblaciones de América, pues se ha documentado según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) que a partir de la década de 1980 y 1990 los microorganismos gram-positivos se volvieron más comunes y representan la mayoría de agentes causales productores de infección en los pacientes hemato-oncológicos. (Ver tabla 4)

Si bien la cohorte de nuestros pacientes con NF en el Hospital Roosevelt documentada durante este año de estudio fue solo de 45 pacientes puede observarse que la tendencia epidemiológica de los microorganismos aislados causales de infección es diferente a lo descrito, lo cual representa parte importante para la toma de decisiones en lo que respecta a terapia antimicrobiana.

De todos los cultivos realizados 11 presentaron microorganismos con mecanismo de resistencia, de los cuales 6 fueron hemocultivos, 2 urocultivos, 2 cultivos de secreción y 1 cultivo de biopsia, siendo el principal mecanismo de resistencia presentado la producción de betalactamasas en un 41.7%, con lo cual se puede observar que las resistencias bacterianas cada vez son más frecuentes siendo esto un causante de infecciones graves lo cual puede traducirse en más días de estancia hospitalaria y uso de terapia antimicrobiana de amplio espectro con mayor frecuencia. La mediana de días de estancia hospitalaria fue de 10. (Ver tabla 4)

Respecto a las infecciones causadas por hongos según la literatura son rara vez la primera causa de infección en el curso de la NF, las levaduras, principalmente las especies de *Candida* son las mayormente identificadas en cultivos según las guías de la IDSA, lo cual coincide con nuestra población estudiada, ya que 8.8% de los cultivos positivos fueron por hongos del género *Candida*. (Ver tabla 4)

En la tabla 5 se evidencia la asociación entre la fase de tratamiento de la enfermedad y si esta se relaciona con el número de ingresos por neutropenia febril, lo cual indica que los aunque no existe asociación estadísticamente significativa los pacientes que se encuentran en consolidación y Recáida presentan mayor número de ingresos por neutropenia febril que los pacientes que se encuentran en otras fases, esto puede explicarse ya que durante estas fases de la enfermedad los regímenes de tratamiento antineoplásico provocan neutropenias profundas lo cual hace que los pacientes sean más vulnerables a infectarse.(24)

En la tabla 6 se asoció el número de ingresos por neutropenia febril de cada paciente durante el último año con la presencia de cultivos positivos que presentaran resistencia bacteriana, no observándose asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, sin embargo había un mayor porcentaje de resistencia en pacientes con un ingreso previo que aquellos que no tenían ningún ingreso, así pues al dar seguimiento a estos cultivos y a la terapéutica utilizada, todos aquellos pacientes con cultivos positivos con gérmenes que presentaban mecanismos de resistencia se relacionaron con el uso previo de antibióticos.

Finalmente no se observó asociación significativa entre el grado de neutropenia con el número de ingresos, aunque se muestra un pequeño aumento en la frecuencia de ingresos en los pacientes con neutropenia severa, lo cual es de esperar en estos pacientes puesto que el grado de neutropenia en los pacientes oncológicos los hace tener mayor riesgo de infecciones según lo descrito en la literatura.

Las ventajas de realizar este estudio es que nos proporciona información sobre la caracterización de la población oncológica en el Hospital Roosevelt y de cómo es el comportamiento de las infecciones documentadas, así como de los gérmenes mayormente aislados y sus mecanismos de resistencia en esta cohorte, lo cual puede servir como un parámetro para establecer protocolos sobre el tratamiento de la Neutropenia febril en esta población.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1. Los pacientes neutropénicos febriles oncológicos ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt eran en su mayoría de sexo masculino (62.2%), de etnia ladina (73.3%), procedentes de áreas rurales (68.9%), con educación primaria (62.2%) y edad promedio de 34 años.
- 6.1.2. Al ingreso, los pacientes cursaban mayoritariamente con diagnóstico base de leucemia linfocítica aguda (73.3%), se encontraban en la fase de inducción de tratamiento antineoplásico (50.0%), con neutropenia severa (80.0%), sin comorbilidades (88.2%), con síntomas más frecuentes que fueron fiebre (100%) y astenia (57.0%). En el 35.6% de los pacientes se documentaron ingresos previos por neutropenia febril durante el último año.
- 6.1.3. El 51.1% de los cultivos resultaron positivos a la presencia de algún microorganismo siendo las bacterias GRAM negativas las mayormente aisladas seguido de las bacterias GRAM positivas. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron los microorganismos aislados con más frecuencia.
- 6.1.4. Se identificó resistencia antibiótica en 11 de 23 cultivos positivos. El principal mecanismo de resistencia presentado fue la producción de betalactamasas de espectro extendido en un 41.7% del total de pacientes evaluados. La pauta de antibioticoterapia más usada fue Piperacilina/Tazobactam + Amikacina (60.0%). El 71.4% de los pacientes hospitalizados previamente presentaron cultivos con resistencia antibiótica.
- 6.1.5. Al egreso, los pacientes habían presentaron una estancia hospitalaria promedio de 10 días, el 86.7% resolvió el cuadro de neutropenia febril, mientras que fueron tres los pacientes que fallecieron, obteniendo una mortalidad de 6.7%.
- 6.1.6. En este estudio se evidenció que si existe correlación clínico-microbiológica en los pacientes neutropenicos febriles para el desarrollo de infecciones complicadas provocadas por microorganismos que presentan mecanismos de resistencia.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Realizar estudios de mayor magnitud en nuestra población hospitalaria sobre la asociación que existe entre el uso previo de antibióticos y la resistencia bacterianas, así como el grado de neutropenia y la resistencia bacteriana que pueden llevar a una infección grave, esto con el fin de valorar si la cobertura antibiótica empírica durante el ingreso es efectiva en este tipo de pacientes.
- 6.2.2 Considerar el uso de terapia antimicrobiana dirigida a bacterias GRAM negativas y GRAM positivas, ya que no existe una diferencia tan significativa de apareamiento entre las dos según los datos epidemiológicos encontrados en este estudio.
- 6.2.3 Implementar protocolos para el manejo de los pacientes con Neutropenia febril, en los que se refiere al uso de antimicrobianos y sobre considerar la terapéutica antifúngica en los pacientes de mayor riesgo y con neutropenia severa, ya que según lo evidenciado en este estudio, los hongos son una causa importante de infección.
- 6.2.4 Mejorar la vigilancia de los valores de neutrófilos de los pacientes hemato-oncológicos que se encuentran bajo tratamiento antineoplásico tanto hospitalizados como aquellos ambulatorios, con el fin de inicio temprano de factores estimulantes de colonias de granulocitos en aquellos pacientes que tienen neutropenia severa, ya que son estos la población que mayormente se ven afectados con infecciones de origen desconocido.
- 6.2.5 Realizar cultivos en los pacientes neutropenicos febriles, tanto para bacterias como para hongos al ingreso.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivas Llamas JR. Neutropenia Febril: El punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología* (en línea) 2016 (accesado 10 Ene 2017). Disponible en: www.google.com.gt/search?q=related:www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-S1665920116300517S300+neutropenia+febril+manejo&tbo=1&sa=X&ved=0ahUKEwivpoCOI6LaAhUDjlkKHWqmBPwQHwhGMAI&biw=1344&bih=846
2. Lyman H. Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cáncer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Elsevier (en línea) 2013. Disponible en: [http://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(13\)00261-8/fulltext](http://www.croh-online.com/article/S1040-8428(13)00261-8/fulltext)
3. Allison G. Eric J. Bow Kent A. Sepkowitz Michael J. Boeckh James I. Ito Craig A. Mullen Issam I. Raad Kenneth V. Rolston Jo-Anne H. Young John R. Wingard. 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*, Volumen 52 (en línea) 2011. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
4. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril, Comité Nacional de Infectología Pediátrica (en línea) Actualización 2008-2009. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2010/v108n2a20.pdf>
5. John L. Reagan, Jorge J. Castillo. Why is My Patient Neutropenic?, *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Vol 26 (en línea) 2012, Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858812000135?via%3Dihub>
6. Robert F. Infecciones en los pacientes con cáncer. En: Anthony F, Eugene B, Dennis L. *Principios de Medicina interna Harrison*, 17ª Edición, México, Mc Graw Hill, 2009, p. 533-541.

7. Christopher R. Flowers, Jerome Seidenfeld, Eric J. Bow, Clare Karten, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Nicole M. Kuderer. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* (en línea) 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319691>
8. Medrano Chiquito CN. "Infecciones Nosocomiales en Pacientes con Neutropenia Febril post Quimioterapia por Enfermedad Hemato-Oncologica en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante enero-diciembre 2009. (en línea)(tesis Médico y Cirujano) Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultada de Ciencias Médicas, 2012. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8875.pdf
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic 45áncer patients. *J Clin Oncol.* (en línea) 2000 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944139>
10. Diana A, Christina O, Catherine C, David L, Małgorzata M, Claudio V. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Journal of the European Hematology Association.* Volumen 98, (en línea) 2013. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/98/12/1826>.
11. G. Dufort, Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Archivos de Pediatría del Uruguay* (en línea) 2009. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v80n1/v80n1a08.pdf>
12. Organización Panamericana de la Salud, Tratamiento con antibióticos de niños y adultos con cáncer y neutropenia febril. Tratamiento de las enfermedades infecciosas, 5ta. Edición, Washigton, D.C. OPS, 2011. P. 90-104

13. Silva V., Víctor; Día J., M Cristina; Fiebre, Naldy y Red de diagnóstico en micología médica. Vigilancia de la resistencia de levaduras a anti fúngicos. Rev. Vol.19, (en línea), 2002. Disponible en:
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182002019200016](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182002019200016&lng=es&nrm=iso)
&lng=es&nrm=iso>.ISSN0716-1018. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019200016>
14. Roy A, Melissa B, Andrea C, Frank F, Zoila F. Características clínico-epidemiológicas de las infecciones intrahospitalarias en pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología de la ciudad hospitalaria Dr. Enrique tejera. AÑO 2004- 2009, (en línea) 2012. Disponible en:
saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_im/article/download/6187/596
15. Fortún J. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. Anales del Sistema Sanitario de Navarra versión impresa, España, (en línea) 2004. Disponible en; http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600003.
16. Ministerio de Salud Pública de Guatemala. Casos de Mortalidad por enfermedades crónicas, años 2012 a 2016. MPAS (en línea) 2017, Disponible en:
<http://www.mspas.gob.gt/>
17. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH, “Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients”. Arch Intern Med 1975; (en línea), disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=1052668>.
18. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol (en línea) 2013; Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=23319691>

19. Wunderlich CA, Seguin E. Medical thermometry and human temperature, William Wood & Co, New York 1871.
20. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. Rev Chilena (en línea),2005; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16311689>
21. Jun HX, Zhixiang S, Chun W, et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. Int J Antimicrob Agents (en línea),2005; 26 Suppl 2; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16253480>
22. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE); Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
23. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Semin Hematol (en línea) 2009; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=19549578>
24. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. Clin Infect Dis (en línea) 2011; 53:798; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=21890754>
25. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. Cancer 2005; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=15666328>.
26. Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.

27. Chemotherapy services in England: Ensuring quality and safety. National Chemotherapy Advisory Group, London 2009.

VIII. ANEXOS

DOCUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Género: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Edad <input type="text"/> Etnia: ladino <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Garífuna <input type="checkbox"/>

Estado Civil: Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Unido <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/>

Escolaridad: Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Diversificado <input type="checkbox"/> Universitario <input type="checkbox"/>	
Completa <input type="checkbox"/>	Incompleta <input type="checkbox"/>

RESIDENCIA	
Departamento	Municipio

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Fecha de Ingreso	Fecha de Egreso	Fecha de Dx de Enfermedad de base	Ingresos previos Por Neutropenia Febril		
/	/	/	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	#

Diagnóstico Oncológico

Terapia Antineoplásica actual

Número de ciclos recibidos con terapia antineoplásica

Terapia Antibiótica previa				
Cefalosporinas <input type="checkbox"/>	Penicilinas <input type="checkbox"/>	Aminoglucósido <input type="checkbox"/>	Macrólidos <input type="checkbox"/>	Carbapenémicos <input type="checkbox"/>

Clasificación de Neutropenia		
Leve (1500-1000/mm ³) <input type="checkbox"/>	Moderada (1000-500/mm ³) <input type="checkbox"/>	Severa (500/mm ³) <input type="checkbox"/>

Comorbilidades

Síntomas Asociados					
Generales	Gastrointestinales	Respiratorios	Urinarios	SNC	Musculos-esquelético
Astenia	Diarrea	Disnea	Disuria	Cefalea	Artralgias
Adinamia	Vómitos	Tos	Poliuria	Diplopía	Mialgias
Hiporexia	Naúseas	Rinorrea	Incontinencia	Meningismo	
Fiebre	Dolor abdominal	Taquipnea	Hematuria	Confusión	
Otros	Otros	Otros	Otros	Otros	Otros

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Microorganismo Aislado		
GRAM + <input type="checkbox"/>	GRAM - <input type="checkbox"/>	Hongos <input type="checkbox"/>
Cocos <input type="checkbox"/> Bacilos <input type="checkbox"/>	Cocos <input type="checkbox"/> Bacilos <input type="checkbox"/>	

Tipo de Cultivo Microbiológico			
Hemocultivo <input type="checkbox"/>	Urocultivo <input type="checkbox"/>	Coprocultivo <input type="checkbox"/>	Cultivo de Secreción <input type="checkbox"/>

Sensibilidad a microorganismo aislado				
Cefalosporinas	Penicilinas	Aminoglucósidos	Macrólidos	Carbapenémicos
Sensible	Sensible	Sensible	Sensibilidad	Sensibilidad
Intermedia	Intermedia	Intermedia	Intermedia	Intermedia
Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "CORRELACIÓN CLÍNICO MICROBIOLÓGICA DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.