



UNIVERSIDAD NACIONALAUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD

**“PERFIL MICROBIOLÓGICO EN PACIENTES
CON NEUTROPENIA FEBRIL DEL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HCSAE PEMEX.
REVISIÓN DE CASOS.”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. LETICIA COLÍN MALVAÉZ



TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

MÉXICO, D.F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Ana María Malvaéz y Víctor Colín por el apoyo incondicional que me han dado durante toda la vida y en especial en estos cuatro años.

Al Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas por su valioso tiempo,
Experiencia y conocimiento.

A todos los médicos internistas que me apoyaron durante este adiestramiento,
en especial a la Dra. Adriana Hernández Alarcón por su valiosa amistad.

A la institución de petróleos mexicanos y a la UNAM
por apoyarme todos estos años.

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ

DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 22 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 22 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 23 |
| OBJETIVO PRIMARIO..... | 23 |
| DISEÑO..... | 24 |
| UNIVERSO..... | 24 |
| MUESTRA..... | 24 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 24 |
| CITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 25 |
| VARIABLES..... | 25 |
| ANÁLISIS..... | 26 |
| RESULTADOS | 27 |
| DISCUSION..... | 35 |
| CONCLUSION..... | 37 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 40 |

INTRODUCCIÓN

La fiebre en un paciente neutropénico es definido como una temperatura >38.3 grados centígrados (101°F) o una temperatura sostenida $>38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) por más de una hora. Sin embargo un paciente neutropénico no siempre manifiesta fiebre a pesar de la presencia de infección, lo cual ocurre más comúnmente en paciente ancianos, o en aquellos que reciben glucocorticoides.

La clínica debe reconocer a los pacientes neutropénicos que se podrían presentar con hipotermia, hipotensión o deterioro clínico como signos iniciales de infección oculta, consecuentemente esto podría tener un bajo umbral para empezar tratamiento antimicrobiano especialmente si hay signos de deterioro clínico aun en ausencia de fiebre.

La definición de neutropenia varia de institución a institución pero es habitualmente definida como una cuenta absoluta de neutrófilos ANC <500 cel/microL, o <1000 cel/microL con un nadir predicho < 500 cel/microL. La neutropenia profunda es definida como ANC <100 cel/microL. La cuenta ANC puede ser calculada al multiplicar el total e células blancas por el porcentaje de neutrófilos y bandas. [1]

El riesgo de infección en pacientes neutropénicos está relacionado con la virulencia del patógeno, el estado inmunológico del paciente y la pérdida de continuidad de la piel y de las mucosas de la piel. [4] La incidencia de infección oculta en pacientes neutropénicos incrementa con la duración y la severidad de la neutropenia. Los pacientes neutropénicos con fiebre se clasifican en alto y bajo riesgo lo cual es un punto de partida para abordar a los pacientes con

neutropenia y fiebre; esta evaluación es utilizada para determinar la elección del régimen empírico, el modo de administración y el lugar de tratamiento (hospitalizado contra no hospitalizado). La evaluación de riesgo para clasificar a estos pacientes es el score MASCC.

ALTO RIESGO. Los factores que son usados para clasificar a los pacientes en alto riesgo o bajo riesgo incluyen signos y síntomas, cáncer asociado, tipo de terapia para el cáncer asociado, y las comorbilidades medicas relacionadas como EPOC, pobre estado funcional, edad avanzada. Los pacientes neutropénicos como resultado de la quimioterapia de inducción como en la LAM o como parte del tratamiento de inmunosupresión en los paciente que recibirán trasplante alogénico de células hematopoyéticas o quienes reciben quimioterapia de consolidación para leucemia podrían también tener periodos prolongados de neutropenia, pero parecen ser en algunos casos de bajo riesgo [1]. Los pacientes considerados de ALTO riesgo tienen las siguientes características:

- Neutropenia profunda (ANC <100 cel/microL seguida de quimioterapia que ha perdurado por más de 7 días.
- Comorbilidad asociada que no esté limitada a: inestabilidad hemodinámica, mucositis gastrointestinal que cause diarrea, o cualquier síntomas gastrointestinales incluyendo dolor abdominal, nausea y vomito; cambios neurológicos, nuevos infiltrados pulmonares o hipoxemia; evidencia de insuficiencia hepática (transaminasemia de >5 veces el

límite superior normal, o insuficiencia renal con una depuraciones de creatinina de <30 ml/min.

- Los pacientes de alto riesgo deben ser hospitalizados para recibir tratamiento antimicrobiano IV.

BAJO RIESGO: Los pacientes de bajo riesgo son aquellos que tienen un periodo de neutropenia menor de 7 días con pocas o ninguna comorbilidad. Y estos son candidatos para tratamiento antimicrobiano empírico oral ambulatorio. El éxito de este abordaje depende de la selección cuidadosa del paciente, el uso de agentes antimicrobiano adecuado así como un monitoreo estricto [4]. El acceso pronto al cuidado médico es crucial las 24 h del día, 7 días a la semana y los pacientes deberán estar a 1 h máximo de distancia de la atención médica. Los pacientes con tumores sólidos son típicamente considerados de bajo riesgo [1].

Los modelos han sido desarrollados para identificar a los pacientes de bajo riesgo [6.8]. Los factores evaluados en este sistema de puntuación incluyen la severidad de los síntomas, hipotensión, enfermedad pulmonar crónica, tumor sólido, ausencia de infección micótica previa y edad del paciente.

Estudios clínicos aleatorizados han examinado la factibilidad del manejo extra hospitalario de pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo. [8-11].

PATOGENESIS: Los factores que contribuyen a la patogénesis de la neutropenia febril incluyen el efecto directo de la quimioterapia, la integridad de las barreras y el estado inmunológico del paciente [1].

La mucositis inducida por quimioterapia se produce en todo el sistema digestivo y el paso de la flora endógena del tubo digestivo en la circulación se cree que causa la mayoría de los episodios de neutropenia febril. La obstrucción linfática, de la vía biliar, bronquial, gastrointestinal, o del sistema urinario por tumores o como resultado de un procedimiento quirúrgico que también es una causa común de infección.

En un estudio los pacientes que desarrollaron una infección severa o muerte tenían una disminución significativa de la actividad fagocítica de los neutrófilos, comparada con aquellos con leve infección, sugiere que los neutrófilos podrían ser pre activados y tienen una función reducida antes del inicio de la quimioterapia. Además la administración de quimioterapia no solo disminuye el número de neutrófilos también resulta en defectos de quimiotaxis y fagocitosis.

Se ha observado que el riesgo específico de infección está influenciado por la naturaleza de la enfermedad maligna y está asociada con un defecto de la respuesta humoral y celular del sistema inmune [12]:

- La producción de anticuerpos anormales o la eliminación de complejos inmunes, resulta en un incremento del riesgo de sepsis de organismos encapsulados, incluyendo estreptococcus pneumonie, haemophilus influenza, Neisseria meningitidis y capnocytophaga canimorsus.
- Los defectos de las células T asociadas al Linfoma Hodgking resulta en un incremento de infección por microorganismos intracelulares como

listeria monocitogenes, salmonela, Ciptococcus neoformans y mycobacterium tuberculosis.

- Los pacientes con leucemia linfocítica aguda, tumores del sistema nervioso central y otros cánceres que reciben altas dosis de glucocorticoides tienen un riesgo incrementado de *Pneumocystis jirovecii*.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA .La fiebre ocurre frecuentemente durante la quimioterapia: 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% en pacientes con neoplasias hematológicas malignas. La mayoría de los pacientes no tendrán etiología infecciosa identificada y las infecciones clínicamente identificadas serán 20-30%. Las infecciones documentadas clínicamente ocurren en 20-30% de los episodios febriles. Los sitios de infección más frecuentes son el tracto gastrointestinal, el pulmón, y la piel. Los episodios de bacteriemia ocurren en 10-25% de los pacientes, y la mayoría de los episodios ocurren en pacientes con neutropenia prolongada (< 100 neutrofilos/mm³).

El espectro epidemiológico ha fluctuado sustancialmente. Durante 1960 y 1970 predominaban los patógenos Gram negativo. Luego en 1980 y 1990 los patógenos más comúnmente identificados fueron Gram positivos por el incremento en el uso de catéteres venosos los cuales son puerta de entrada de microorganismo gram positivos de la piel [14].

Patógenos Bacterianos.

Los bacilos Gram negativos, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, fue el microorganismo más frecuentemente identificado hasta 1980 [15]. En un estudio

de 49 hospitales en estados unidos en 1995 y 2000, los organismos Gram positivos, representados por un 62 y 76% de todas las infecciones sanguíneas [16], mientras los organismos Gram negativos ocurren en 22 y 14 por ciento de las infecciones. Los cocos comunes Gram positivos incluyen *Staphylococcus aureus*, *Stafilococo epidermidis* y estreptococos, los organismos Gram positivos incluyen *Corinebacterium jeikeium*, *lactobacilus*, *propionibacterium acnés* y especies de *Rodococus* [17].

Un número de factores que contribuyen a las infecciones Gram positivas, incluyen aquellos con catéteres intravenosos, el uso de regímenes intravenosos empírico para cubrir *Pseudónima aeruginosa* y el uso de antimicrobianos profilácticos que son primariamente activos contra patógenos Gram negativos como el ciprofloxacino.

Sin embargo sigue siendo importante, para cubrir patógeno Gram negativo, debido a su virulencia y su asociación con la sepsis [4]. Por otra parte, organismos Gram – negativos continúan siendo causa de la mayoría de las infecciones en sitios fuera de la circulación sanguínea (por ejemplo respiratorio, sistema biliar, urinario, y la piel) [3] y un creciente número de infecciones son polimicrobianas [4].

Es importante resaltar que tenemos que ser consistentes en los datos actuales de vigilancia de microbiología de cada institución que puede variar drásticamente de un lugar a otro y con el tiempo [4].

Aunque las bacterias anaerobias se encuentran en abundancia en el tracto gastrointestinal, normalmente no es necesario agregar cobertura antibiótica específica anaeróbica al régimen antimicrobiano inicial. Bacteriemias por anaerobios específico es muy raro y en una serie de casos realizada en Francia se reporto de 3, 4 por ciento y las bacterias anaerobias son a menudo parte de las infecciones polimicrobianas [19]. La cobertura anaeróbica específica debe de ser agregada si hay evidencia de mucositis necrotizante, sinusitis, absceso periodontal, perirectal, cutáneo, celulitis, infección pélvica o intrabdominal, enterocolitis neutropénica o bacteriemia por anaerobios.

Hongos

Las infecciones por hongos en pacientes con neutropenia son comunes. Y el riesgo de infección fúngica invasiva incrementa con la duración y la severidad de la neutropenia. El uso prolongado de antimicrobianos y el número de ciclos de quimioterapia [59]. Sin embargo las infecciones por hongos también pueden presentarse incluso antes de la quimioterapia inicial. En un estudio entre 1966 y 1975 donde se incluyeron autopsias de pacientes que murieron después de la neutropenia febril el 69% tenían evidencia de enfermedad sistémica micótica.

Se han realizado las siguientes observaciones sobre los hongos patógenos:

- *Cándida albicans* y otras levaduras son hongos comunes que producen infecciones de catéteres venosos centrales y pueden causar la candidiasis diseminada. Entre los pacientes que desarrollan candidiasis diseminada después de la quimioterapia, la hepatoesplenomegalia es

común y los síntomas no se presentan hasta que la neutropenia no se resuelve.

- *Aspergillus* es un hongo patógeno en pacientes inmunocomprometidos, las manifestaciones varían de úlceras cutáneas localizadas, sinusitis, y neumonía invasiva, a la enfermedad diseminada fulminante.
- Los agentes de mucormicosis pueden causar infecciones potencialmente mortales localizadas en región rino-orbito-cerebral, pulmonar y diseminada en pacientes inmunocomprometidos.
- La infección por hongo endémico debe ser considerada en pacientes con uso prolongado de esteroides o con cualquier otra supresión inmune.

Patógenos Virus

Las infecciones virales, especialmente VHS es común en este tipo de paciente. El herpes virus tipo 1 y 2 son causas comunes de erupciones cutáneas, VHS puede causar una amplia variedad de de síndromes clínicos incluyendo encefalitis, meningitis, mielitis, neumonía, hepatitis, eritema multiforme, y enfermedad ocular, Herpes zoster frecuentemente se presenta en un patrón diseminado incluyendo varios dermatomas o diseminado en pacientes inmunocomprometidos. Los pacientes con virus herpes zoster diseminado puede afectar a nivel pulmonar.

La seroconversión primaria o la reactivación primaria de otros virus herpes humanos (citomegalovirus, Epstein Bar, VHH 6) puede también ocurren en esta población de pacientes como resultado de la inmunosupresión y transfusiones, la infección causada por virus respiratorios puede ocurrir comúnmente en

pacientes neutropenicos y están incluyen influenza, virus sincicial respiratorio, y otros.

Por otro lado es importante comentar que la reactivación de tuberculosis se debe considerara en pacientes en tratamiento con glucocorticoides. Babesia microti o Babesia divergens puede también causar sepsis en pacientes con compromiso de la función esplénica.

EVALUACION DEL PACIENTE. Todos los pacientes con fiebre y neutropenia deben tener una cuidadosa historia clínica y una exploración física minuciosa asi como exámenes de laboratorio completos, de microbiología y estudios de imagen.

En la exploración física deberán incluirse los senos paranasales, fondo de ojo, y área perirectal (el tacto rectal debe ser evitado por el riesgo de lesión y sangrado de la mucosa rectal). Esto es importante para recordar que en ausencia de neutrofilos, es un signo de inflamación que puede ser extremadamente sutil.

La piel y las mucosas deben ser examinadas en busca de signos de eritema, rash celulitis, úlceras, furúnculos, erupciones herpéticas, paroniquia, mucosistis, absceso perituncilar o dental. Las lesiones en la piel frecuentemente pueden ser manifestación de infección sistémica incluyendo:

- Úlceras: hogos, bacterias atípicas, micobacterias y virus.
- Eritema gangrenosos: lesión grande con centro necrótico que es clásicamente visto en P. aeruginosa, pero también con otras bacterias como Staphylococcus aureus.

Algunas lesiones en la piel como eritema multiforme puede estar relacionada con infecciones virales, antibióticos, como está asociada a fiebre puede causar confusión en el diagnóstico. Todas las vías de entrada como los catéteres intravenosos deben ser examinadas en busca de signos sutiles de infección como ligero eritema, hipersensibilidad, fluctuación o exudado que podría ser la única evidencia de tunelitis. Los catéteres intravenosos deben ser revisados por cualquier mal función o extracción de sangre ya que puede también ser un signo de un coágulo infectado, aun en ausencia de un problema existente en el sitio de inserción del catéter.

La revisión de signos y síntomas debe realizarse diariamente, en un estudio prospectivo de 968 episodios de fiebre y neutropenia en pacientes quienes no respondían al tratamiento inicial, 41% de los pacientes tenían fiebre inexplicable a las 72 horas y nuevos sitios de infección en un 11%. Además como la cuenta de neutrofilos se recupera los signos y los de síntomas de infección son más evidentes.

Microbiología - Las muestras para el laboratorio de microbiología deben de ser al menos dos sitios diferentes para cultivo de sangre. En los pacientes con un catéter venoso central (CVC), una serie de cultivos de sangre deben ser tomados de cada lumen del catéter y de vena periférica. En los pacientes sin CVC, se debe obtener de cada uno de los sitios de venopunción. Los hemocultivos deben repetirse diario para los pacientes con fiebre persistente en los dos primeros días tras el inicio de los antimicrobianos empíricos.

Las muestras deben ser obtenidas de otros sitios según esté clínicamente indicado (por ejemplo, esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, la piel, heces). Muchos de los pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia citotóxica también cursan con trombocitopenia, por lo que las transfusiones de plaquetas son a menudo necesarias para realizar con seguridad una punción lumbar u otros procedimientos invasivos.

Los pacientes neutropénicos con infiltrados pulmonares con frecuencia no pueden producir esputo, un enfoque más agresivo incluyendo broncoscopia con lavado broncoalveolar o video-cirugía toracoscópica asistida posible que tenga que llevarse a cabo con el fin de hacer un diagnóstico microbiológico [1]. Esto puede ser particularmente importante para los pacientes con infiltrados en las radiografías de tórax o tomografía computarizada de tórax que continúan aumentando a pesar de 24 a 48 horas de tratamiento antibiótico empírico.

IMAGENES – se debe obtener como parte de la evaluación inicial para los pacientes con fiebre y neutropenia una radiografía de tórax o una tomografía computarizada (TC) incluso aunque el paciente no tiene síntomas pulmonares [1].

La repetición de los exámenes de imagen de tórax debe obtenerse cuando hay síntomas pulmonares o persiste la sintomatología respiratoria a pesar del tratamiento establecido. Es importante tener en cuenta, sin embargo, que en la radiografía de tórax los cambios suelen ser mínimos o inexistentes, incluso en pacientes con neumonía. Los hallazgos radiológicos se pueden desarrollar juntamente cuando la neutropenia empieza a resolverse.

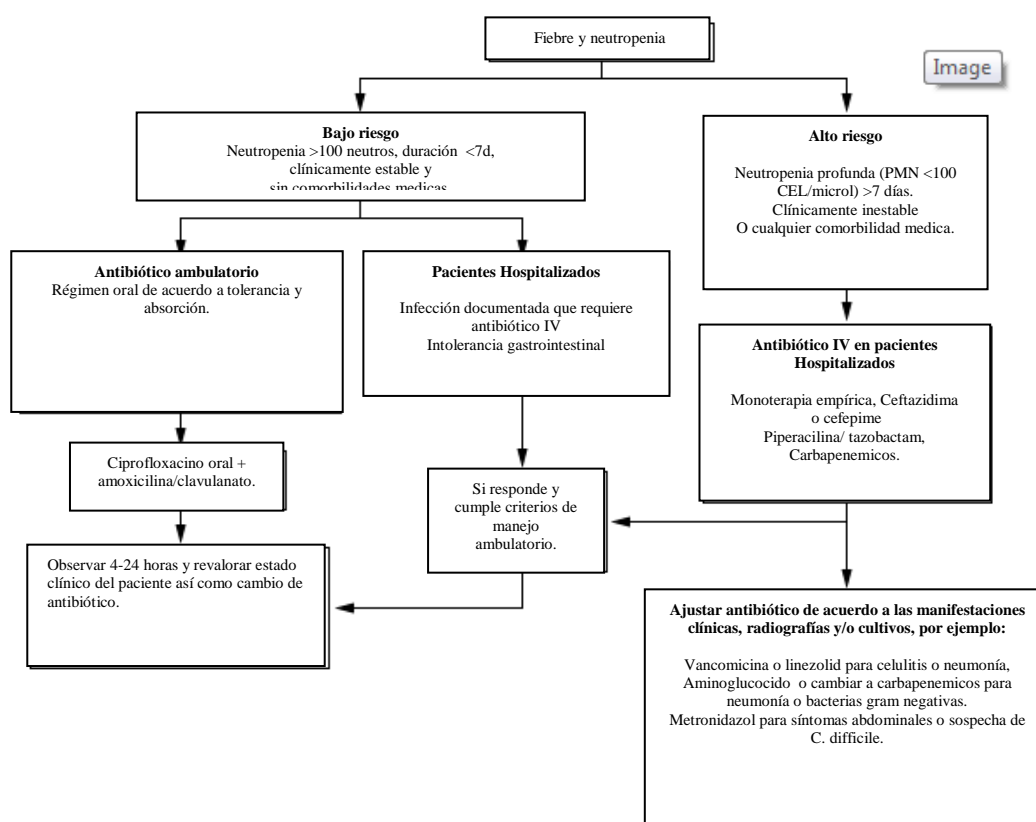
La tomografía axial computarizada (TC) puede mostrar anomalías tales como la neumonía o nódulos pulmonares, incluso cuando la radiografía de tórax es normal. Como un ejemplo, en un estudio de alta resolución TC demostró neumonía en más de la mitad de los pacientes neutropénicos fiebre persistente que tenían resultados normales en la radiografía de tórax de rutina. Se estima que TAC de alta resolución llegó al diagnóstico cinco días antes en comparación con el uso exclusivo de la radiografía de tórax, pero no mejoró los resultados clínicos [1].

Aunque la TC no ha demostrado que cambie los resultados clínicos, tienen un bajo umbral para ordenar una tomografía computarizada en pacientes con síntomas pulmonares para ayudar a guiar la selección y la duración del tratamiento, y para evaluar la evidencia radiográfica de enfermedad micótica invasiva. TC de otros sitios (cabeza, senos, abdomen / pelvis) debe llevarse a cabo cuando esté clínicamente indicado.

Si aparecen signos o síntomas localizados, se deben considerar otras pruebas, como la imagen de la cabeza, senos, tórax, abdomen y pelvis, biopsia de piel para estudio histopatológico, cultivo viral y de inmunofluorescencia directa, pruebas de virus del herpes simple y virus de la varicela zoster, cultivo de heces, identificación de toxina de *Clostridium difficile*, y, en algunos casos coproparasitoscópico y coprocultivo.

TRATAMIENTO EMPIRICO. La fiebre en un paciente neutropénico se debe considerar una emergencia médica. Los antibióticos de amplio espectro se debe dar tan pronto como sea posible y en dosis completas (ajustada a la función

renal y / o hepática). Los primeros estudios documentados reportaron una tasa de mortalidad de hasta un 70 por ciento en los casos en los cuales el inicio del tratamiento antimicrobiano se retrase. El objetivo de la terapia empírica es para cubrir los patógenos más probables y con mayor virulenta que rápidamente pueden causar infecciones graves o potencialmente mortales en pacientes neutropénicos. A continuación se mencionan los principios generales de la administración del tratamiento antimicrobiano [1].



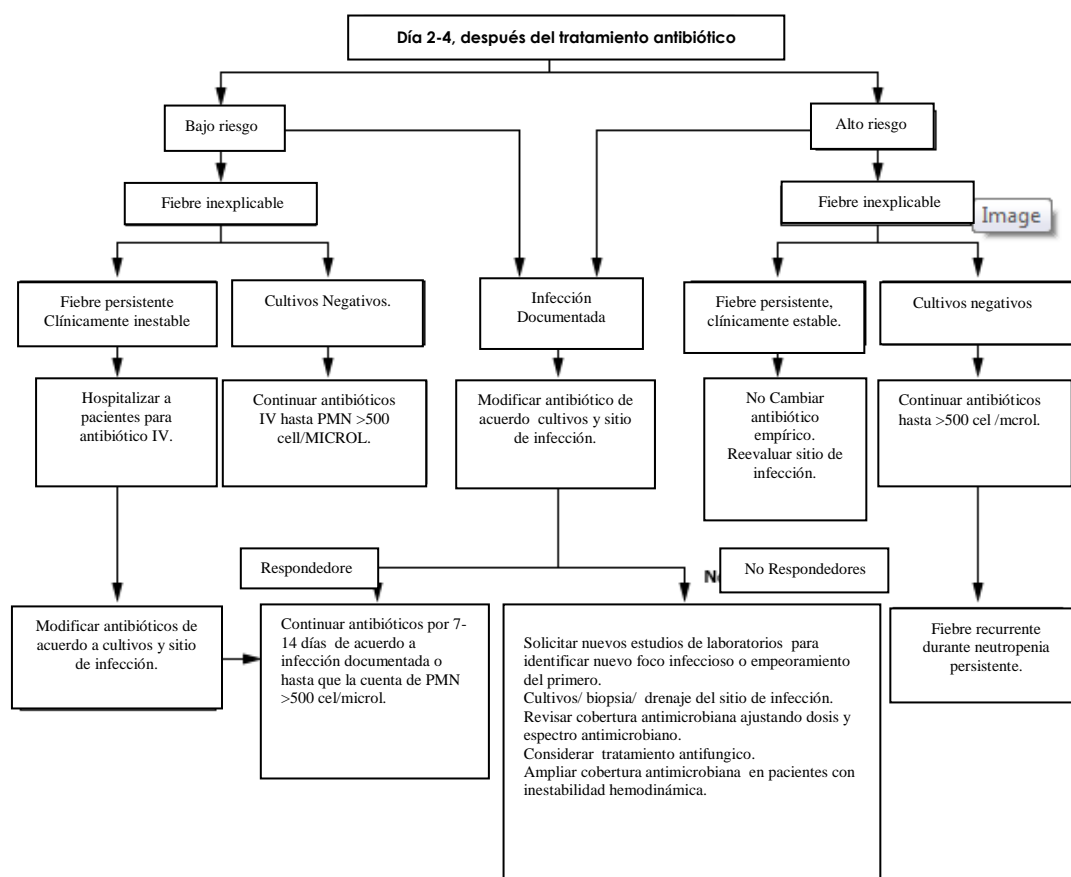
Modificaciones del régimen terapéutico:

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos ha hecho las siguientes recomendaciones generales relacionadas con modificaciones en el régimen antimicrobiano durante el curso de la fiebre y neutropenia:

- El régimen de tratamiento inicial debe ser modificada con base en los datos clínicos y microbiológicos.
- La fiebre persistente e inexplicable en un paciente que esté estable rara vez se requiere un ajuste empírico para el tratamiento antibiótico inicial. Sin embargo, si se identifica una infección, el régimen debe ajustarse en consecuencia.
- Las infecciones documentadas (en base a los hallazgos clínicos y microbiológicos) deben ser tratados con antibióticos que son apropiados para el sitio de infección y la susceptibilidad de los microorganismos aislados.
- Si vancomicina u otra cobertura Gram-positivos se inició inicialmente, puede ser suspendida después de dos días si no hay evidencia de una infección gram-positivos.
- Los pacientes que están hemodinámicamente inestable después de las dosis iniciales de un régimen antimicrobiano estándar para la fiebre y neutropenia debe tener su régimen ampliado para incluir la cobertura de las bacterias resistentes a bacterias gram-negativas, gram-positivos y anaerobios, así como a hongos.
- La cobertura empírica antifúngica debe ser considerada en pacientes de alto riesgo que tienen fiebre persistente después de cuatro a siete días de un régimen antibacteriano de amplio espectro y ninguna fuente identificada de la fiebre [1].

El tiempo medio de desaparición de la fiebre después del inicio antimicrobiano empírico en pacientes con neoplasias hematológicas con fiebre y neutropenia es

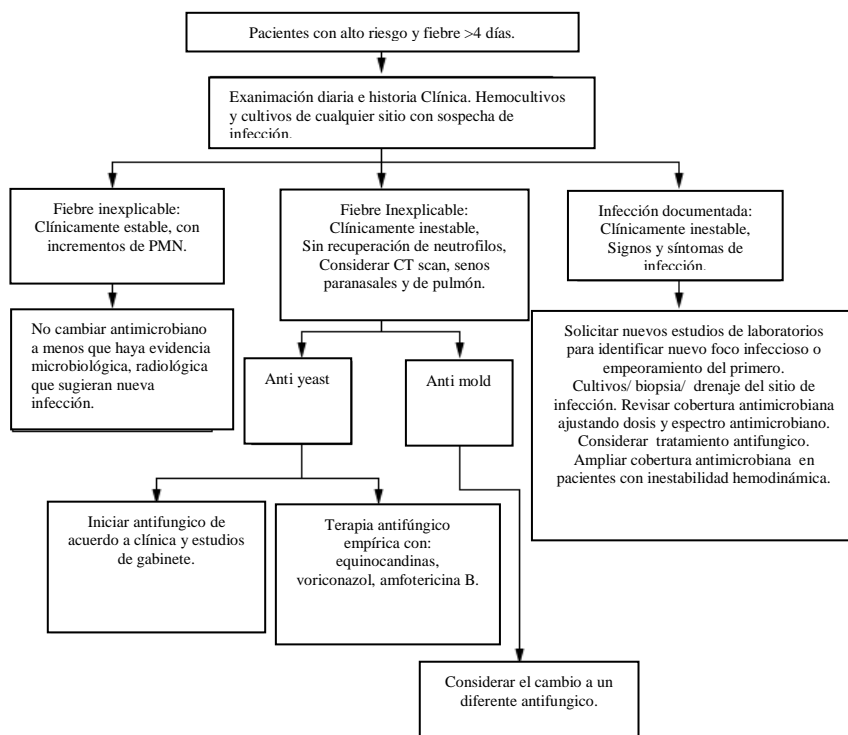
de cinco días, pero en pacientes con tumores sólidos es de dos días. Los pacientes que permanecen febriles después de la inicio antimicrobianación deben ser reevaluados en busca de las posibles fuentes de infección.



Terapia antifúngica.

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos recomienda la adición de un agente antifúngico, en pacientes con neutropenia de más de cuatro días (es decir, pacientes de alto riesgo) que tienen fiebre persistente o recurrente y que no es posible identificar la causa. La justificación de este enfoque es que la infección por hongos no diagnosticada puede estar presente en muchos pacientes que mueren durante los períodos de neutropenia. La incidencia de la infección por hongos (especialmente las causadas por

Candida o Aspergillus spp) aumenta después de que los pacientes han experimentado más de siete días de fiebre persistente y neutropenia [60,62]. En los pacientes que están clínicamente inestables o tienen sospecha de una infección por hongos, el tratamiento anti fúngico debe ser considerado, incluso antes del periodo de tiempo recomienda.



En contraste con los pacientes neutropénicos de alto riesgo, los pacientes de bajo riesgo no requieren terapia antifúngica empírica ya que el riesgo de infecciones fúngicas invasivas en estos pacientes es baja [1].

En pacientes que no han recibido profilaxis antifúngica, Candida spp es la causa más probable de la enfermedad fúngica invasiva.

La terapia empírica antifúngica no se recomienda en los pacientes en quienes se espera una neutropenia menos de 7 días, ya que el riesgo de infección micótica invasiva es bajo.

En cuanto a la duración, si un foco infeccioso es identificado, se debe continuar los antibióticos de acuerdo a la duración estándar indicado para la infección específica o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos es ≥ 500 células/microL. Cuando no hay ninguna fuente identificada, el momento de la interrupción de los antibióticos es por lo general depende de la resolución de la fiebre y la evidencia clara de recuperación de la médula ósea. Si el paciente ha estado afebril durante por lo menos dos días y los PMN están por arriba de 500 células/microL, y el paciente se encuentra clínicamente estable los antibióticos pueden ser suspendidos [1]. Un enfoque alternativo en pacientes que permanecen neutropénicos incluye continuar el tratamiento antimicrobiano hasta un completar un curso de tratamiento adecuado dependiendo del sitio de infección y el agente infeccioso involucrado y cuando todos los signos y síntomas de infección se hayan sido resueltos, y posteriormente cambiar a la profilaxis con fluoroquinolona por vía oral hasta que se recupere la médula ósea.

En los pacientes con una causa identificable de la fiebre, que han tenido una mejoría clínica estable, pero que se requieren en todo momento la terapia con antibióticos después de la resolución de la neutropenia para completar el curso de la terapia, pueden ser consideradas un cambio de la terapia con antibióticos IV a los agentes orales apropiados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas, asociadas a la misma y al uso concomitante de quimioterapia aplastante es un problema de salud observado cada vez con mayor frecuencia.

El Hospital Central Sur de Alta Especialidad Petróleos Mexicanos, es un centro de tercer nivel y referencia de los pacientes que cursan con neoplasia hematológicas que requieren tratamiento quimioterápico lo que se relaciona con alta incidencia de morbimortalidad con respecto a neutropenia febril que se produce en los pacientes que reciben quimioterapia aplasante. Por lo que conocer los agentes causales más comunes así como la resistencia y susceptibilidad en este centro hospitalario nos permitirá elegir de forma más precisa e indiscriminada el antimicrobiano de elección en este hospital.

JUSTIFICACION

Existen diversos grupos de análisis y guías de manejo para pacientes con fiebre y neutropenia febril, y el conceso general indica que ***la selección inicial de antibióticos debe guiarse por la historia del paciente, alergias, síntomas, signos, uso reciente de antibióticos, resultado de cultivos y el conocimiento de los patrones institucionales de infección nosocomial*** punto particularmente importante para el inicio de antibiótico, por lo que considero que el análisis completo del paciente (clínicas y microbiológicas) nos permitiría identificar los agentes causales más frecuentemente relacionados a procesos infecciosos en pacientes con fiebre y neutropenia lo cual

posteriormente contribuiría en la elección del antimicrobiano más adecuado disminuyendo la tasa de resistencia antimicrobiana y contribuyendo al éxito del tratamiento que evidentemente repercutiría en la mejoría clínica del paciente así como en la optimización de recursos hospitalarios.

Además de que en este Hospital no contamos con información reciente de más 10 años a la fecha considero de suma importancia realizar este análisis comparando nuestros resultados con la estadística previamente obtenida en esta misma institución.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los microorganismos patógenos más frecuentes que se presentan en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril que se encuentran hospitalizados en HCSAE petróleos mexicanos?

OBJETIVO

Objetivo Primario

Identificar los microorganismos patógenos más frecuentemente involucrados en neutropenia febril. En pacientes con neoplasia hematológica que se encuentran hospitalizados en el servicio de medicina interna en HCSAE de Petróleos Mexicanos.

Objetivos Secundarios.

Conocer los sitios de infección más común involucrados, determinar el perfil de resistencia antimicrobiano en este hospital y desenlace clínico de los pacientes.

DISEÑO

Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo para conocer los agentes microbianos más frecuentes y el perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con fiebre y neutropenia (Revisión de expedientes)

UNIVERSO

Expediente Clínico de los pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica quienes recibieron quimioterapia aplastante en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2007 al 30 de abril de 2013.

MUESTRA

Para este análisis se incluyeron a 245 pacientes que se presentaron con fiebre y neutropenia y que cuentan con registro de cuenta de neutrófilos y cultivos así como reporte de antibiograma (ya sea en expediente físico o electrónico). Hubo 67 pacientes con expediente incompleto, siendo 178 pacientes los que se analizaron.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de neoplasia hematológica que durante su estancia hospitalaria hayan desarrollado neutropenia febril (de acuerdo a las definiciones comentadas), así como todo paciente que recibió quimioterapia aplasante, que haya sido egresado y que reingrese nuevamente por fiebre pudiéndose comprobar además nuevamente neutropenia concomitante.

Pacientes con fiebre y neutropenia que durante su hospitalización se hallan sometido a cultivos (sangre, orina, secreciones diversas o de catéter).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes menores de 18 años de edad, que no presenten neutropenia y fiebre, paciente que no cuente con cultivos (sangre, orina, secreciones diversas o catéter).

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes quienes no tengan registro de cuenta de neutrófilos en el expediente electrónico.

Pacientes que no se cuente con resultado de cultivos.

VARIABLES

Género, Edad, comorbilidades asociadas, Diagnóstico oncológico, estadio de la enfermedad, número de ciclo, fármacos administrados, dosis acumulada (en caso de antraciclíco), albumina sérica, cuenta de neutrófilos, número de episodio de neutropenia, días de neutropenia, esquema antimicrobiano inicial, sensibilidad o resistencia al esquema antibiótico inicial, desenlace (muerte o recuperación).

Resultado de cultivo de pacientes con fiebre y neutropenia, con o sin desarrollo, y en el caso de identificarse algún germen, sitio de infección y perfil de sensibilidad antimicrobiana.

a. Definición de variables

| Variable | Tipo | Escala |
|--------------------------------|--------------|---------|
| Genero | Cualitativa | Nominal |
| Edad | Cuantitativa | Ordinal |
| Comorbilidad asociada | Cualitativa | Nominal |
| Diagnóstico hematológico | Cualitativa | Nominal |
| Estadio de la enfermedad | Cuantitativa | Ordinal |
| Nº de ciclo quimioterapia | Cuantitativa | Ordinal |
| Fármaco administrado | Cualitativa | Ordinal |
| Albumina sérica | Cuantitativa | Ordinal |
| Cuenta de neutrófilos | Cuantitativa | Ordinal |
| Días de neutropenia | Cuantitativa | Ordinal |
| Esquema antimicrobiano inicial | Cualitativa | Ordinal |

ANÁLISIS

Para la estadística descriptiva se utilizaron las medias y desviaciones estándar y el análisis de proporciones. Para evaluar las variables cuantitativas se clasificaron de acuerdo a su distribución que para el caso de la variable edad resultó tener una distribución normal según la prueba de Kolmogorov- smirnov. El resto de las variables presentaron distribución anormal por lo que se utilizó prueba T de student para aquellas con distribución normal y U Manwithney para las variables anormales. Y para aquellas de más de dos grupos con distribución anormal se utilizó Kruzkal- wallis y para aquellas con distribución normal la prueba ANOVA con factor intersujeto.

Las variables categóricas o nominales fueron analizadas mediante X^2 con ajuste de homogeneidad en el programa Excel y se consideró significancia con un $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo obteniendo información de los expedientes de los pacientes con neutropenia febril de enero de 2007 a abril de 2013, en el que se incluyeron un total de 178 pacientes, de los cuales fueron 67 mujeres (37.6%) y 111 hombres (62.3%) con edad promedio de todo el grupo de 53.17 ± 15.18 años, el promedio de edad de los hombres de 50.22 ± 15.86 años y de las mujeres de 58.05 ± 12.51 años. Los diagnósticos más frecuentes fueron las enfermedades hematológicas malignas, que luego de recibir quimioterapia presentaban como complicación el episodio de fiebre y neutropenia. Las causas más frecuentes están descritas en la Tabla 1, de donde destaca el linfoma no Hodgkin con 47 pacientes y 47.7% de todos los casos, seguido de las leucemias mieloides agudas con 31 casos (17.4%).

| Diagnóstico | No Pacientes | Porcentajes |
|-------------|--------------|-------------|
| LMA | 31 | 17.4 |
| LMC | 2 | 1.1 |
| LLA | 20 | 11.2 |
| LLC | 9 | 5 |
| MM | 8 | 4.4 |
| LH | 18 | 10.1 |
| LNH | 85 | 47.7 |
| LCP | 4 | 2.2 |
| LCT | 1 | 0.56 |
| TOTAL | 178 | 100 |

Tabla 1. Frecuencia de diagnósticos Hematológicos en el HCSAE

En general, los pacientes eran sanos o presentaron alguna comorbilidad, que de acuerdo al índice de Charlson se muestra en la Tabla 2, con 160 pacientes con al menos una comorbilidad (89% del total) que incluye diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, EPOC o demencia.

| Comorbilidad | Porcentajes | No Pacientes |
|-----------------|-------------|--------------|
| 0 puntos | 0% | 0 |
| 1 punto | 89.80% | 160 |
| 2 puntos | 3% | 5 |
| 3 puntos | 7.30% | 13 |

Tabla 2. Frecuencia de comorbilidades en pacientes que presentaron fiebre y neutropenia de acuerdo al índice de Charlson.

Dentro de este grupo es importante destacar 4 casos con infección por VIH que presentaron linfoma no Hodgkin, y 2 casos con VHC quienes fueron clasificados con 3 puntos de acuerdo con esta escala. Con relación al tipo de tratamiento recibido, desafortunadamente hay una gama muy amplia de tratamientos y variaciones de estos, que impide realizar un análisis de algún esquema; sin embargo, se consideró que en 110 casos (61.7%), se trató de un esquema de inducción a la remisión, 65 casos (36.5%) para recaída y en 3 casos (1.68%) fueron tratamientos de mantenimiento, lo que implica variaciones también en la posibilidad de mieloabulación transitoria Tabla 3.

Del total de pacientes con neutropenia 30 pacientes (17%) presentaron neutropenia leve, otros 30 pacientes (17%) neutropenia moderada y 118 (67%) neutropenia severa. Lo que se muestra en la Figura 1.

| Estadio de la Enfermedad | Porcentaje | No pacientes |
|--------------------------|------------|--------------|
| Inducción | 61.70% | 110 |
| Mantenimiento | 1.68% | 3 |
| Recaída | 36.50% | 65 |

Tabla 3. Clasificación de pacientes de acuerdo al estadio de la enfermedad.

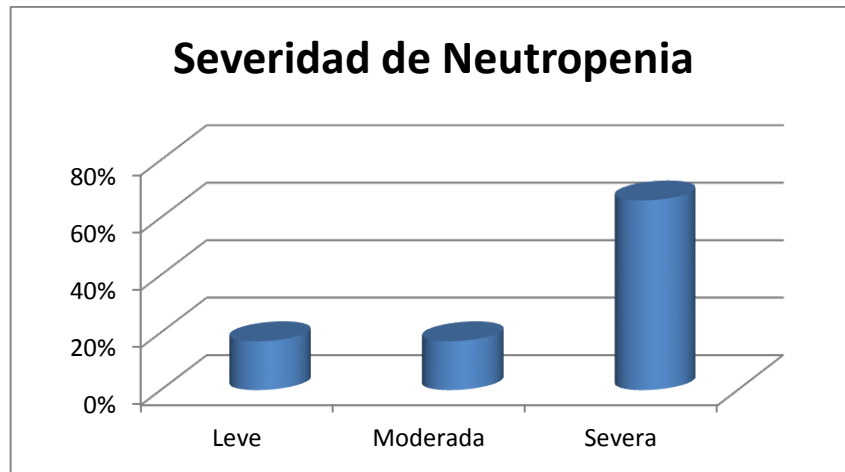


Figura 1. Clasificación de neutropenia de acuerdo a su severidad.

La relación entre severidad de la neutropenia y desenlace mostró que los pacientes con neutropenia leve presentaban menor porcentaje de muerte en comparación con aquellos con neutropenia severa en un porcentaje de 3.3% (6) contra 28% (50) y 1.1% (2) con neutropenia moderada. Ver figura 2.

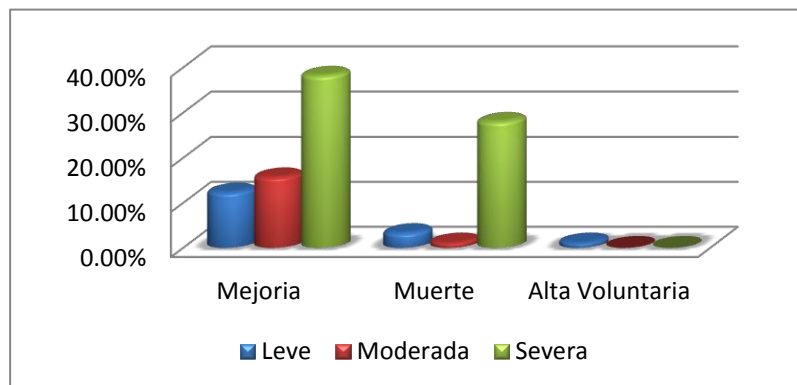


FIGURA 2. Mortalidad relacionada a la severidad de la neutropenia.

Así mismo la mortalidad reportada de acuerdo al número de ciclo fue de 5% para pacientes que recibieron su primer ciclo y 32% para quienes habían recibido 6 ciclos. Lo que se muestra en la tabla 4. De acuerdo al grado de comorbilidades asociadas a la neoplasia hematológica no se encontró asociación entre el grado de morbilidad y mortalidad, ya que la mayoría de los pacientes eran sanos o padecían una enfermedad crónica. En cuanto al número de comorbilidades asociada y la mortalidad que presentaron los pacientes no fue estadísticamente significativa ya que del total de pacientes que murieron 58 pacientes (89.6%) tuvieron en menor puntaje de enfermedad crónica y 6.8% el mayor puntaje (donde se incluyen a pacientes con VHC Y VIH).

| No Ciclo | Total de casos | Muerte | Mejoría | Alta voluntaria |
|-----------------|-----------------------|---------------|----------------|------------------------|
| 1 | 17 | 8 | 9 | 0 |
| 2 | 14 | 7 | 7 | 0 |
| 3 | 20 | 8 | 12 | 1 |
| 4 | 24 | 7 | 12 | 0 |
| 5 | 21 | 5 | 16 | 0 |
| 6 | 82 | 23 | 57 | 1 |

Tabla 4. Mortalidad de acuerdo al número de ciclo de quimioterapia

En los 178 pacientes se realizaron 199 acciones para obtener cultivos durante el episodio febril, que incluye cultivos de sangre orina, expectoración y líquidos diversos si así fuera el caso, un paciente pudo tener más de una acción para obtener cultivos si es que el episodio febril se prolongaba. De este número de acciones para obtener microorganismos, se encontró que 92 no mostraron desarrollo bacteriológico (46.23%) mientras que se obtuvieron microorganismos en 107 acciones, que representa el 53.77%. Los microorganismos que con más

frecuencia se obtuvieron se describen en la tabla 7, siendo el más frecuente *Escherichia coli* con 23 aislamientos, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* con 19 aislamientos. *Staphylococcus aureus* se recuperó en 5 cultivos, *Staphylococcus epidermidis* en 14, *Candida tropicalis* en 10; además hubo 3 casos con mucormicosis, 1 con aislamiento de *Cryptococcus neoformans*. Importa señalar que los gérmenes encontrados no son los habitualmente reportados en series semejantes, predominando Gram negativos y hongos. La frecuencia de aislamiento de gérmenes en cultivos de este grupo de pacientes es mayor que el promedio informado en la literatura. Tabla 5.

| Microorganismo | No Pacientes |
|-----------------------|--------------|
| sin desarrollo | 92 |
| E.coli | 23 |
| Pseudomonas | 19 |
| S epidermidis | 14 |
| Candida Tropicalis | 10 |
| Klebsiela | 10 |
| S aureus | 5 |
| Mucormicosis | 3 |
| Aeromona hyprophila | 3 |
| S. fecalis | 2 |
| S. hominis | 2 |
| Enterococo cloacae | 2 |
| Candida crusei | 2 |
| Candida glabrata | 2 |
| Enterococo fecalis | 2 |
| Enterococo faecium | 2 |
| Criptococos | 1 |
| Stenotrophomonas | 1 |
| Proteus mirabilis | 1 |
| Acinetobacter baumani | 1 |
| E.coli BLES | 1 |
| Candida albicans | 1 |

Tabla 5. Microorganismos más frecuentes reportados en los antibiogramas de los pacientes con fiebre y neutropenia.

El sitio de infección más frecuentemente identificado fue a nivel pulmonar en un 28%, vías urinarias 12% piel y tejidos blandos 10% y otros sitios como senos paranasales, cavidad oral, SNC, gastrointestinal y vías biliares en menor porcentaje. Y en un porcentaje considerable el sitio infeccioso no fue identificado. Consultar tabla 6.

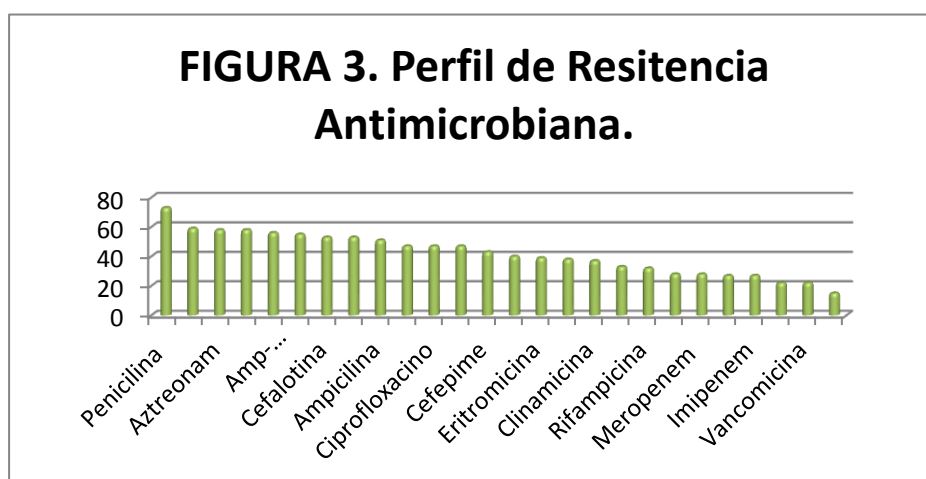
| Sitio de infección | Porcentaje | No casos |
|---------------------------|-------------------|-----------------|
| Sinusitis | 0.5 | 1 |
| Cavidad oral | 1.3 | 3 |
| SNC | 1.3 | 3 |
| Colangitis | 2.6 | 5 |
| Sangre | 3 | 6 |
| Gastrointestinal | 4 | 8 |
| Mucositis | 8 | 15 |
| Piel y tejidos blandos | 10 | 20 |
| Vías urinarias | 12 | 22 |
| Neumonía | 28 | 53 |
| No identificado | 29 | 55 |

Tabla 6. Sitios de infección más frecuentes

La mortalidad total del grupo en el periodo de seguimiento fue de 58 pacientes (32.58%), además de 2 casos que se egresaron por egreso voluntario, aunque su condición era de extrema gravedad (1.12%), mientras 117 pacientes egresaron con mejoría del proceso infeccioso durante esa hospitalización (65.73%) Consultar tabla 3. Los episodios de neutropenia tuvieron una duración promedio de 9.1 ± 7.8 días de duración (rango de 1 a 61 días, mediana de 8 días)

De acuerdo con las guías actualmente en uso, el tratamiento inicial del episodio febril se realiza solo en aquellos pacientes con neutropenia de alto riesgo cuando el foco infeccioso aun no es identificado y el tratamiento antimicrobiano indicado es con levofloxacino y una vez que se obtiene cultivos o persiste el episodio febril se realizan modificaciones tomando en consideración algún signo o síntoma clínico que nos sugiera el sitio de infección. De forma empírica, ante cultivos negativos y persistencia de la fiebre se agrega levofloxacino o de acuerdo a lo indicado en las guías IDSA dependerá de si se hallan lesiones cutáneas o de algún otro sitio. El esquema se ajusta una vez obtenido el cultivo.

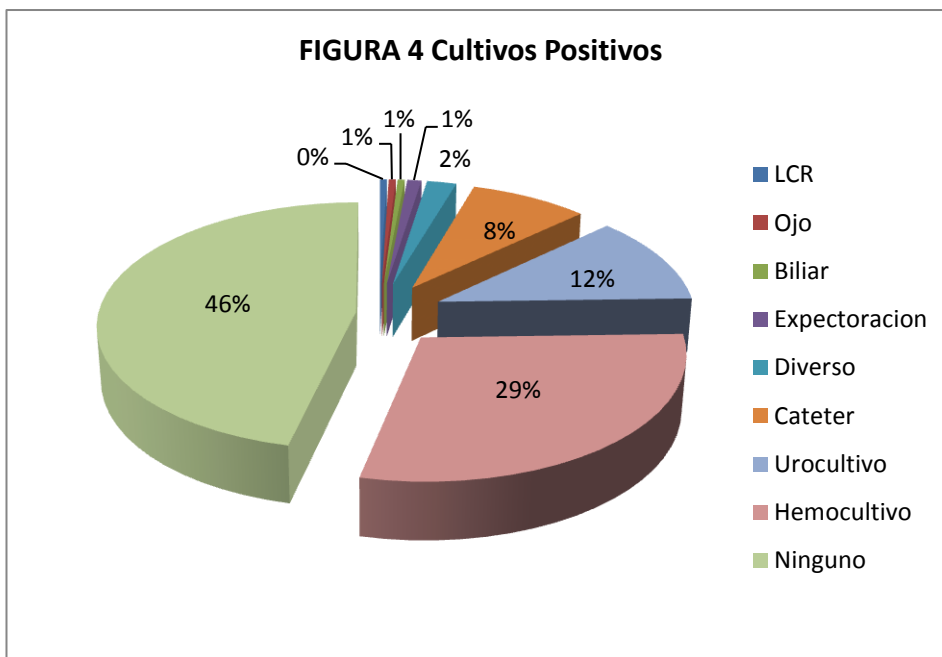
Los perfiles de sensibilidad registrada en los cultivos mostraron mayor porcentaje de resistencia para penicilina en un 73%, tetraciclinas 59%, aztreonam y cefotaxima en un 58%; ampicilina sulbactam 56%, cefalotina y ceftazidima 53% ampicilina 51%; y amoxiclavulanato, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol en un 43%. Por el contrario los antibióticos que mostraron menor resistencia fueron carbapenemicos y glucopeptidos así como amikacina con un porcentaje de menor del 28%. Consultar Figura 3.



| Antibióticos | Resistencia % |
|---------------------|--------------------------|
| Penicilina | 73 |
| Tetraciclinas | 59 |
| Aztreonam | 58 |
| Cefotaxima | 58 |
| Amp- sulbactam | 56 |
| Ceftriaxona | 55 |
| Cefalotina | 53 |
| Ceftazidima | 53 |
| Ampicilina | 51 |
| Amoxi-clav | 47 |
| Ciprofloxacino | 47 |
| Trim-Sulfa | 47 |
| Cefepime | 43 |
| Oxacilina | 40 |
| Eritromicina | 39 |
| Ofloxacino | 38 |
| Clinamicina | 37 |
| Pipe-tazobac | 33 |
| Rifampicina | 32 |
| Cloranfenicol | 28 |
| Meropenem | 28 |
| Gentamicina | 27 |
| Imipenem | 27 |
| Linezolid | 22 |
| Vancomicina | 22 |
| Amikacina | 15 |

Tabla 7. Resistencia antimicrobiana.

Con respecto a los sitios de infección identificados y reportados con cultivos positivos fueron hemocultivos en mayor porcentaje con 29%, seguidos de urocultivos 11.5%, cultivo de catéter 8.4 % y LCR, biliar y ojo en 0.5%. Por otro lado es mencionar que un gran porcentaje de muestras tomadas de paciente con fiebre y neutropenia no presentaron desarrollo de ningún agente infeccioso. Ver Figura 4.



DISCUSION

La neutropenia post- quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas es común y su presencia predispone a adquirir infección graves que pueden llevar a la muerte. Por lo que el control y tratamiento de estos episodios es de vital importancia, como es bien sabido la identificación de los agentes etiológicos en infecciones de pacientes con neutropenia febril y el conocimiento de la resistencia antimicrobiana es de suma reelevancia para mejorar la evolución clínica de los pacientes, disminuir la resistencia antimicrobiana y por lo tanto disminuir su mortalidad.

De acuerdo a la literatura la mayoría de los pacientes no tienen etiología infecciosa identificada y las infecciones clínicamente ocurren en 20- 30% de los episodios febriles, diferente a lo que ocurre en este hospital donde se

documentó que en el 56.7% de los cultivos obtenidos en pacientes con neutropenia febril presentaban desarrollo de algún microorganismo patógeno.

Los sitios de infección más comúnmente identificados fueron pulmón, vías urinarias, piel y tejido celular subcutáneo. Muy parecido a lo ya reportado con una mayor incidencia de infecciones a nivel del tracto gastrointestinal en primer lugar seguido de pulmón y piel.

En cuanto al espectro epidemiológico, ha fluctuado a través del tiempo ya que durante la época de los años 50's y principios de los 60's, el germen prevalente en estos pacientes fue *Staphylococcus aureus*. La aparición de penicilinas resistentes a beta lactamasas disminuyó la incidencia de este, pero aumento significativamente el porcentaje de infecciones por gérmenes Gram-negativos, particularmente Enterobacterias y Pseudomonas. A finales de los 70 las infecciones prevalentes fueron causadas por Gram negativos. En los ochentas se presentó en casi todos los centros una disminución progresiva en el aislamiento de Pseudomonas.

Desde finales de los 80's y principios de los 90's, las publicaciones han demostrado un aumento en la incidencia de infecciones tanto de staphylococcus como de Estreptococos que con el paso del tiempo han mostrado mayor resistencia microbiana. En forma general a nivel mundial los gérmenes aislados con mayor frecuencia siguen siendo Gram negativos. Las características de los cultivos con desarrollo en este Hospital es parecido a la referida en la literatura con predominio en Enterobacterias principalmente *E. coli* seguidos por Pseudomonas. Sin embargo se aisló un alto porcentaje de Gram positivos

principalmente *Staphylococcus epidermis*, *Candida tropicalis* y *Klebsiela* lo que resulta preocupante pues podría contribuir a mayor tasa de morbimortalidad.

Con respecto a la resistencia antimicrobiana resulta trágico que incluso antes de que los países desarrollados pudieran beneficiarse plenamente de los progresos médicos, nos enfrentamos con el riesgo importante de que las enfermedades que se consideraban vencidas en los países industrializados, resulten de nuevo agentes mortales que atacan a la sociedad, trayendo consigo la continuada amenaza de muerte.

Todo esto surge secundario al uso indiscriminado de medicamentos y en la actualidad un mayor número de microorganismos que en un principio eran sensibles a la mayoría de los antibióticos ahora resultan resistentes.

Los gérmenes patógenos desarrollan la resistencia a los antimicrobianos por un proceso denominado selección natural. Cuando una población microbiana está expuesta a un antibiótico sucumbirán los microorganismos, dejando solo aquellos que son resistentes. Estos microorganismos pueden transmitir sus genes de resistencia a sus descendientes por replicación a otras bacterias fines por conjugación. Este proceso es un fenómeno natural e imparable, exacerbado por el abuso, el uso excesivo y el mal uso de los antimicrobianos.

CONCLUSION

Del total de pacientes incluidos en este estudio 67 fueron mujeres (37.6%) y 111 hombre (62.3%), la edad promedio fue de 58.05 ± 12.5 años en mujeres y 50.22 ± 15.86 años en hombres. El diagnóstico más frecuente fue LNH

en 47 pacientes con un porcentaje de 47.7% seguido de LMA 31 pacientes con 17.4%.

Con respecto a las comorbilidades asociadas se encontró que la mayoría de estos pacientes eran sanos o presentan una comorbilidad de menor grado de acuerdo al índice de Charlson. El 7.3% de los pacientes presentaron alguna enfermedad crónica con puntaje alto entre los que destacan VIH con 4 pacientes y 2 pacientes con VHC.

En cuanto al tipo de tratamiento desafortunadamente hay una gama muy amplia lo que impide realizar un análisis. En relación al estadio de la enfermedad 110 casos recibieron quimioterapia de inducción con un porcentaje de 61.7%, 65 pacientes (36.5%) presentaron el episodio de fiebre y neutropenia en el ciclo de recaída y 3 de los casos (1.68%) en el ciclo de mantenimiento. 30 pacientes (17%) presentaron neutropenia leve, 30 (17%) más neutropenia moderada y 118 (67%) neutropenia severa.

El microorganismo más frecuentemente encontrado en los cultivo fue E. coli en 23 casos, seguido por Pseudomonas 19 casos, S epidermidis 14 seguido por Candida tropicalis y klebsiela 10 casos. Es importante destacar que en esta revisión 3 de los pacientes presentaron mucormicosis y 1 caso con Criptococos.

El perfil de resistencia antimicrobiana fue de 73% para penicilina, 59% tetraciclinas, 58% aztreonam y cefotaxima; 55% y 51% cefalosporinas y ampicilina – sulbactam respectivamente Con un menor porcentaje de resistencia para carbapenémicos y gluco péptidos.

En la mayoría de los pacientes los sitios de infección más frecuentemente encontrados fueron pulmón y vías urinarias con un porcentaje de 28 y 12% respectivamente. Seguido de piel y tejidos celular subcutáneo en el 10%.

De las muestras obtenidas de cada paciente los hemocultivos seguidos de los urocultivos fueron los que aportaron mayor número de cultivos positivos en una proporción de 29 y 11.5% respectivamente.

REFERENCIAS

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.
3. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S240.
4. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S246.
5. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038.
6. Koh A, Pizzo PA. Empirical oral antibiotic therapy for low risk febrile cancer patients with neutropenia. *Cancer Invest* 2002; 20:420.
7. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24:4129.
8. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98:224.

9. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22:3784.
10. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003; 89:43.
11. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104:422.
12. Hübel K, Hegener K, Schnell R, et al. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78:73.
13. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323.
14. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77:707.
15. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 145:1621.
16. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1103.

17. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103:1103.
18. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S253.
19. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, et al. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002; 19:267.
20. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1108.
21. Feld R, DePauw B, Berman S, et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3690.
22. Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98:1039.
23. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic

- episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43:447.
24. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:338.
25. Kim PW, Wu YT, Cooper C, et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis* 2010; 51:381.
26. Freifeld AG, Sepkowitz K. Cefepime and death: reality to the rescue. *Clin Infect Dis* 2010; 51:390.
27. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990; 162:981.
28. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:77.
29. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1146.
30. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:431.

31. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD003914.
32. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:436.
33. Aoun M. Review: additional anti-gram-positive antibiotics do not reduce all-cause mortality in cancer and febrile neutropenia. *ACP J Club* 2006; 144:3.
34. Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, et al. Early identification of neutropenic patients at risk of grampositive bacteraemia and the impact of empirical administration of vancomycin. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1332.
35. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42:597.
36. Hachem RY, Hicks K, Huen A, Raad I. Myelosuppression and serotonin syndrome associated with concurrent use of linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:e8.
37. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138:135.
38. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and

neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44:402.

39. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia--more rational and less empirical? *N Engl J Med* 2004; 351:1445.
40. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503.
41. who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:412.
42. Marr KA. Empirical antifungal therapy--new options, new tradeoffs. *N Engl J Med* 2002; 346:278.