



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

---

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS  
DE EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES DEL  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA”**

TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN: MEDICINA INTERNA

**PRESENTA:**  
DR. DANIEL FERNANDO OVANDO MORGA

**DIRECTOR DE TESIS:**  
DR. FAUSTINO LEYTO CRUZ

Número de Registro de Protocolo HJM 0128/16-R

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DEL 2016





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

- DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
JEFE DE ENSEÑANZA
  
- DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
  
- DR. FAUSTINO LEYTO CRUZ  
DIRECTOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

*A mi familia, y en especial a mis padres, que siempre me han apoyado en cada decisión tomada, son y serán mis maestros de vida. Sin ustedes no estaría donde me encuentro el día de hoy.*

*A Cris, por apoyarme y por creer siempre en mi. Gracias por ser parte de esta aventura.*

*A mis amigos, dentro y fuera del hospital. Su compañía y su apoyo a lo largo de estos años hicieron el camino mas fácil.*

*Al Hospital Juárez de México y a todos aquellos que influyeron en mi formación a lo largo de estos 4 años, y en especial al Dr. José Manuel Conde Mercado, por darme la oportunidad de pertenecer a su curso y enseñarnos que para ser buenos médicos, antes se requiere ser mejores seres humanos.*

*“Humanity has but three great enemies:  
fever, famine and war; of these by far the greatest,  
by far the most terrible, is fever”*

Sir William Osler

## INDICE

I.	Introducción . . . . .	6
II.	Marco teórico . . . . .	7
	1. Infecciones en el paciente hematológico . . . . .	7
	2. Definición de neutropenia febril . . . . .	9
	3. Epidemiología de los eventos de neutropenia febril . . . . .	10
III.	Justificación . . . . .	14
IV.	Objetivos . . . . .	15
	1. Generales . . . . .	15
	2. Específicos . . . . .	15
V.	Metodología de la investigación . . . . .	16
	1. Diseño de la investigación . . . . .	16
	2. Muestra de estudio . . . . .	16
	3. Criterios de inclusión . . . . .	16
	4. Criterios de exclusión . . . . .	16
	5. Criterios de eliminación . . . . .	16
	6. Material y métodos . . . . .	16
	7. Técnica y procedimiento . . . . .	17
	8. Definición de variables . . . . .	18
	9. Análisis estadístico . . . . .	20
	10. Recursos . . . . .	20
	11. Consideraciones éticas . . . . .	20
VI.	Resultados . . . . .	21
VII.	Discusión . . . . .	26
VIII.	Conclusión y sugerencias . . . . .	30
IX.	Bibliografía . . . . .	31

## **I. INTRODUCCIÓN**

Las complicaciones infecciosas son una causa grave de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, específicamente aquellos con trastornos hematológicos. Estudios de autopsias demuestran que aproximadamente el 60% de las muertes están relacionadas con algún proceso infeccioso en esta población<sup>1</sup>.

Las infecciones en pacientes con trastornos hematológicos, afectan la calidad de vida, retrasan y reducen las dosis de tratamientos inmunosupresores o citotóxicos, con el riesgo de comprometer el éxito de los mismos. Además provocan estancia hospitalaria prolongada con impacto en la esfera psicosocial y económica.

Los factores de riesgo para adquisición de infecciones en pacientes con trastornos hematológicos se dividen aquellos propios del hospedero que incluye comorbilidades e inmunocompromiso por la propia enfermedad (afección medular, hipogammaglobulinemia, asplenia), entre otros. Por otro lado se encuentran los efectos deletéreos a nivel sistémico relacionadas al tratamiento, el uso de dispositivos intravenosos o el tratamiento concomitante con radioterapia.

Los adelantos tecnológicos en el tratamiento de los trastornos hematológicos han logrado que la sobrevida de los pacientes con estas enfermedades sea mayor e incluso elevadas tasas de curación. Lamentablemente aún no contamos con terapias blanco que limiten la toxicidad sistémica, por lo que gran parte de los tratamientos en Hematología, traen consigo efectos adversos graves, uno de los más temidos, la neutropenia febril.

Actualmente nos enfrentamos a cambios epidemiológicos importantes secundario al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, el uso de profilaxis de antibiótica, cuestiones raciales, daño a mucosas por los agentes citotóxicos, entre otros. La detección de estos cambios es fundamental para el éxito de la terapia antibiótica empírica, la cual es un factor determinante en la supervivencia de los pacientes.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **1. Infecciones en el paciente hematológico.**

Un sistema inmune intacto ofrece protección frente a la mayoría de los agentes microbianos, esto por conservación en la relación que existe con la inmunidad innata y adquirida<sup>2</sup>.

Los factores que predisponen a infección se dividen en los que son asociados al hospedero y los que son asociados al tratamiento. Los factores del hospedero son la inmunosupresión por la patología base, comorbilidades médicas, infecciones pasadas, el estado nutricional deficiente, y el estrés psicológico. Los factores asociados al tratamiento incluyen terapia inmunosupresora, cirugía, radiación, el uso de antimicrobianos y procedimientos invasivos<sup>1</sup>.

De forma fisiológica los neutrófilos se agregan en el sitio donde se inicia un proceso inflamatorio, con la posterior sustitución por macrófagos. Por otro lado en la sangre periférica se produce granulocitosis como consecuencia de liberación y aumento en la producción medular de neutrófilos, esto regulado por factores hematopoyéticos específicos. La terapia citotóxica tiene efecto directo sobre la producción de las células hematopoyéticas, ocasionando disminución en las tres líneas celulares. Esto es igualmente cierto con el uso de radioterapia. Además de las alteraciones cuantitativas, se ha visto que las capacidades cualitativas de la serie blanca se ven comprometidas, como la quimiotaxis, adhesión celular y fagocitosis, denominando estas alteraciones, neutropenia funcional<sup>2</sup>.

Cualquiera de las alteraciones mencionadas, neutropenia real o neutropenia funcional, privan al hospedero de mecanismos de defensa primarios, permitiendo el establecimiento, inicio y diseminación del proceso infeccioso<sup>1,2</sup>.

La afección de la inmunidad celular y humoral, se explica por las alteraciones congénitas o adquiridas, propias del trastorno hematológico e incluso por la propia terapéutica empleada<sup>3</sup>. La producción de inmunoglobulinas se encuentra alterada



en los trastornos linfoproliferativos y en los trastornos de células plasmáticas. La radioterapia y las dosis altas de citotóxicos, también disminuyen la producción de inmunoglobulinas.<sup>1, 2, 3, 9, 12</sup>.

La piel y las mucosas digestiva y respiratoria, conforman las principales barreras frente a la invasión microbiana. Estas se encuentran colonizadas por diversos microorganismos de tipo bacterianos y levaduras, los cuales no conllevan riesgo alguno de infección<sup>1, 2</sup>. El uso de quimioterapia citotóxica y radioterapia produce daño directo en la integridad de la piel y las mucosas, produciendo un cambio en la biota habitual. Esta daño se asocia a la producción y liberación de citocinas inflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, INF $\gamma$  y TNF $\alpha$ , por los macrófagos tisulares, células dendríticas y células epiteliales, que ocasionan un incremento en la permeabilidad de la mucosa. Asociado a ello, el uso de antibióticos ocasiona el denominado “vacío ecológico” que permite a otros microorganismos colonizar las superficies vacías. Estos cambios en la barrera de la mucosa, se asocian a un inicio temprano de bacteriemia en el paciente inmunocomprometido<sup>2, 5</sup>.

De todos los factores comentados, la neutropenia es, sin duda, la que conlleva mayor riesgo de infección. Bodey et al en su revisión de 1966, dejó en claro la relación cuantitativa entre el conteo de neutrófilos y el riesgo de infección en pacientes que recibían quimioterapia<sup>1, 3</sup>.

En estos pacientes, la fiebre es resultado de la liberación de citocinas pro y antiinflamatorias por células inmunes y del estroma residuales, a pesar del conteo bajo de neutrófilos. Se ha propuesto que los diferentes microorganismos provocan patrones de concentraciones séricas de citocinas. Niveles altos de IL-6, se han relacionado con gérmenes gram negativos y bacteriemia. Otras citocinas que han mostrado la misma asociación son IL-8, TNF $\alpha$  e IL-10<sup>1, 3, 12</sup>.

## 2. Definición de neutropenia febril

La fiebre representa el principal subrogado de infección en pacientes con trastornos hematológicos. Documentarla es fundamental en el diagnóstico. La medición de la temperatura corporal, no es algo estandarizado a nivel mundial, y dependerá de cada institución el método a escoger. Se prefiere la vía oral en pacientes sin mucositis oral y axilar o timpánico en aquellos que si la presenten. La vía rectal se contraindica en pacientes neutropénicos.

Cuando la fiebre se asocia a un conteo de neutrófilos bajos, se denomina neutropenia febril, con evidencia de una temperatura oral de  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  en una sola medición o  $38^{\circ}\text{C}$  que se mantiene por una hora o más y un conteo absoluto de neutrófilos de  $< 500$  células/ $\text{mm}^3$  o un conteo que se espera disminuya a  $< 500$  células/ $\text{mm}^3$  en las próximas 48 horas. Así mismo se considera neutropenia profunda al conteo  $< 100$  células/ $\text{mm}^3$ .

Esta condición se presenta en el 10% de pacientes con tumores sólidos y hasta en un 80% en los pacientes con neoplasia hematológica que han recibido quimioterapia<sup>3, 9, 11, 12</sup>.

A través de la Sociedad Internacional del Hospedero Inmunocomprometido se han definido varios tipos de síndromes de neutropenia febril:

- a) *Infección documentada microbiológica*, donde existe un foco de infección documentado y un agente etiológico asociado.
- b) *Infección clínica documentada con un foco clínico de infección*, sin presencia de agente etiológico documentado.
- c) *Fiebre no explicada*, donde no se tiene documentado foco clínico ni agente etiológico<sup>2</sup>.

Las causas y la importancia de cada uno de ellos, varía dependiendo del contexto clínico del paciente.

Es importante considerar las causas no infecciosas de fiebre en pacientes con neutropenia febril. Las que mayormente se asocian a fiebre no explicada son: neoplasia hematológica per se, administración de medicamentos, hemocomponentes o factores estimulantes de colonias; síndrome de lisis tumoral, trombosis, formación de hematomas; flebitis, atelectasia, entre otros menos frecuentes<sup>3, 9, 11, 12</sup>.

### 3. Epidemiología de los eventos de neutropenia febril

El foco infeccioso se llega a documentar en aproximadamente 20-25% de los episodios de neutropenia febril. En la mayoría de los casos, la única evidencia de infección es la bacteriemia, la cual es documentada hasta el 10-25% de los pacientes<sup>1, 2, 12</sup>.

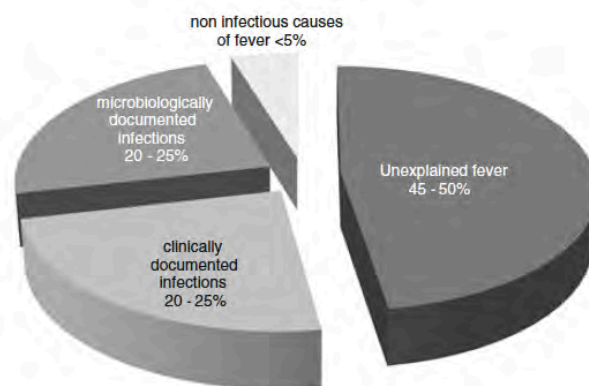


Fig 1. Distribución actual de los episodios de neutropenia febril<sup>1-</sup>

Es importante considerar que el paciente neutropénico normalmente no muestra hallazgos clínicos importantes (o pueden ser mínimos) debido a la ausencia de respuesta inflamatoria. Entre ellos destacan algunos datos sutiles como fiebre, dolor o eritema como signos importantes<sup>1, 2, 3, 12</sup>. Los sitios documentados con mayor frecuencia se presentan en la figura 2.

<b>Sitio común de infecciones en pacientes con neutropenia</b>	
Sitio de infección	Rango de frecuencia (%)
<i>Tracto respiratorio</i>	34-50
<i>Sanguíneo</i>	15-35
<i>Tracto urinario</i>	5-15
<i>Piel y tejidos blandos</i>	5-10
<i>Tracto gastrointestinal</i>	5-10
<i>Otros sitios</i>	5-10

Tabla 1. a Incluye senos paranasales, tracto respiratorio superior, pulmones e infecciones en pleura.  
 b Incluye bacteriemia aislada e infección asociada a catéter.  
 c Incluye infecciones en cavidad oral, esofagitis, apendicitis, tiflitis, infecciones perirectales.<sup>30</sup>

Las bacterias son los gérmenes comúnmente documentados, de ellas las grampositivas causan 45 a 70% de los casos de las bacteriemias<sup>1, 9, 12</sup>. En cuanto a la presentación, las infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Enterococcus* sp o *Corynebacterium jeikeium* son menos agresivas; las producidas por *S. aureus*, *S. viridans* y *S. pneumoniae* pueden ocasionar cuadros de presentación fulminante.

La infecciones micóticas se ha relacionado con la administración de antibióticos de amplio espectro, quimioterapias agresivas, uso de nutrición parenteral, o el mas importante, los periodos de neutropenia prolongados. Suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como infección secundaria. De 80 a 90% son causadas por *Candida* sp y *Aspergillus* sp; el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium* sp, *Mucorales*, entre otros. Las infecciones por virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El virus de herpes simple es el más frecuente y, generalmente se relaciona con reactivación. Le siguen el virus de la varicela, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpes virus tipo 6. Durante la temporada invernal se puede identificar al virus de la influenza, sincitial respiratorio, parainfluenza y adenovirus<sup>1,3,5</sup>.

La epidemiología ha cambiado a través de los años. Antes del decenio de 1960 se observaba un claro predominio de los gérmenes gram positivos, específicamente, *Staphylococcus aureus*, como responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda. Ésta disminuyó considerablemente en el decenio de 1970,

pero los gérmenes gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa* , *E. coli* , *Klebsiella sp*) aumentaron en frecuencia. Hoy día, en general y dependiendo de cada hospital, ha disminuido la frecuencia de estos últimos, pero resurgen los gram positivos debido al uso de catéteres de larga estancia y al mayor daño de las mucosas por los esquemas terapéuticos administrados. Así mismo el uso empírico de agentes antimicrobianos ha producido cambios en la etiología de las infecciones bacterianas y, como consecuencia, esta práctica se asocia hoy fuertemente con mecanismos de resistencia bacteriana. Por otro lado, el uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro con propósitos profilácticos o terapéuticos induce la selección de cepas resistentes que se asocian con bacteriemia e incluso infecciones por hongos<sup>1, 9, 12</sup>.

Los cambios epidemiológicos periódicos son influenciados por diversos factores como son la duración y grado de la neutropenia, naturaleza e intensidad de la quimioterapia, factores relacionados al hospedero, uso de quimioprofilaxis, uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos; factores ambientales y geográficos y duración de la estancia hospitalaria. La detección de estas variaciones epidemiológicas en el momento oportuno es fundamental para el éxito de la terapia antibiótica empírica, la cual es un factor determinante de la supervivencia de los pacientes con neutropenia. Diferentes estudios epidemiológicos han sido desarrollados de los 2000s hacia la fecha, con la intención de documentar características microbiológicas en pacientes con neutropenia febril.

Varias publicaciones recientes en pacientes adultos y pediátricos de diferentes partes del mundo han documentado el predominio de organismos gram positivos como causas de las infecciones microbiológicamente documentadas en pacientes neutropénicos<sup>1, 30, 31</sup>. Existen estudios que han descrito los patrones epidemiológicos en Latinoamérica. Rabagliati y colaboradores en Chile, en 2009, de 154 episodios de neutropenia febril, en el 57.8% identificó un foco clínico de infección, de estos el 30.5% fueron bacteriemias, siendo el germen más aislado *E. coli* con 22.4%<sup>19</sup>. Las bacterias gram negativas, ocuparon el 51%<sup>11</sup>. Madrid y

colaboradores en un hospital en Colombia en el 2013, evaluó 101 episodios de neutropenia febril, en 36.5% evidenciaron un foco infeccioso, 42% con bacteriemia aislada, siendo el germen mas común *E. coli* con 43.4%<sup>22</sup>. En ambos estudios la neoplasia hematológica comúnmente asociada al evento febril fue leucemia mieloide aguda.

En nuestro país son escasos los estudios de este tipo. En el 2000, González Gaytán y colaboradores, en CMN La Raza, en el servicio de hematología estudió 120 episodios, donde los gram negativos fueron los gérmenes mas comunes con un 52% y de ellos *E. coli* el mas frecuente. Leucemia mieloide aguda fue la neoplasia mas frecuente en 43%<sup>18</sup>. 2 estudios realizados en el Hospital Infantil de México, uno en 2014, documentó 217 episodios de neutropenia febril en donde *E. coli*, fue el germen mas frecuente con 29%. En el realizado en 2013, sin embargo, fueron los gérmenes gram positivos los mas frecuentes con 54.5%, en 106 episodios analizados. Esto con las reservas de ser en población pediátrica y ambos son estudios realizados en niños y considerando neoplasias sólidas y hematológicas<sup>10</sup>. Un último realizado nuevamente por González Gaytán y colaboradores en 2011, en CMN La Raza, discrepa de lo realizado hace cerca de 2 décadas, donde el 54.2% de los gérmenes aislados correspondieron a gram positivos, de ellos, *S. epidermidis*, y 12.5% por *E. coli*.<sup>11</sup>

La variabilidad que existe en los hallazgos clínicos y microbiológicos en los pacientes con neutropenia febril es multifactorial y es único de cada centro hospitalario.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Las complicaciones infecciosas son la principal causa de morbimortalidad en pacientes con procesos neoplásicos. Se estima que, de manera global, 60 a 85% de los adultos con alguna neoplasia hematológica que reciben quimioterapia desarrollarán algún episodio de neutropenia febril. El tratamiento se basa en iniciar de manera precoz antibioticoterapia de amplio espectro, basado en la microbiología local y otros aspectos como: gravedad y duración de la neutropenia, naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, factores relacionados al paciente; uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos, factores ambientales y geográficos, principalmente.

La variabilidad en los hallazgos clínicos y microbiológicos en estos pacientes es multifactorial y es único de cada hospital. El centrar el tratamiento en guías o recomendaciones, sin considerar la microbiología local, puede conllevar errores en el manejo.

Los escasos datos epidemiológicos que existen en nuestro país, asociado a las diferencias entre cada centro hospitalario, motivan a conocer el comportamiento clínico y microbiológico de los eventos de neutropenia febril, con la finalidad de mejorar las decisiones terapéuticas en estos pacientes.

## IV. OBJETIVOS

### 1. *Generales*

Describir las características clínicas y los hallazgos microbiológicos de los eventos de neutropenia febril en pacientes del servicio de hematología.

### 2. *Específicos o particulares*

- Describir las características clínicas de los eventos de neutropenia febril.
- Identificar el diagnóstico hematológico y los regímenes de quimioterapia asociados al evento de neutropenia febril
- Identificar el foco infeccioso mas frecuente asociado al evento de neutropenia febril
- Describir los hallazgos microbiológicos de los eventos de neutropenia febril.
- Describir la evolución y el desenlace de los eventos de neutropenia febril.



## **V. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1. Diseño y tipo de estudio**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

### **2. Muestra**

La muestra se obtuvo de la base de datos del servicio de hematología, de una población que comprende pacientes hospitalizados en el servicio, en un periodo de un año, del 1 de enero al 31 de diciembre del 2015 que cuenten con diagnóstico hematológico y de neutropenia febril.

### **3. Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico hematológico establecido.
- Paciente con criterios de neutropenia febril a su ingreso o durante su estancia en el servicio.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes de entre 18 a 65 años.

### **4. Criterios de no inclusión**

- Pacientes con patología inmunológica agregada ( AR, LES, EII, inmunodeficiencias adquiridas)

### **5. Criterios de eliminación**

- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

### **6. Material y métodos**

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes que estuvieron hospitalizados a cargo del servicio de Hematología en el Hospital Juárez de México en el periodo del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre del 2015 con diagnóstico de neutropenia febril.

## **7. Técnica y procedimiento**

La recolección de datos se obtuvo de la revisión de expedientes clínicos en el archivo clínico del hospital, a través de una hoja de recolección, en donde se vació la siguiente información:

- 1.- No. de expediente
- 2.- Edad
- 3.- Género
- 4.- Diagnóstico hematológico
- 5.- Comorbilidades
- 6.- Portador o no de acceso venoso central
- 7.- Esquema de tratamiento recibido por diagnóstico de base
- 8.- Conteo absoluto de neutrófilos al diagnóstico
- 9.- Foco infeccioso clínico sospechado
- 8.- Resultados de cultivos
- 9.- Uso de vasopresor
- 10.- Días de duración de neutropenia
- 11.- Días de estancia hospitalaria
- 10.- Uso de factor estimulante de colonias
- 11.- Uso de profilaxis antibiótica

Aquellos pacientes que tenían información incompleta en el expediente, fueron eliminados.

## 8. Definición de variables

Las variables de estudio se enumeran a continuación.

<i>VARIABLE DEPENDIENTE</i>				
<u>Variable</u>	<u>Tipo</u>	<u>Unidad de medida</u>	<u>Definición conceptual</u>	<u>Definición operativa</u>
<i>Neutropenia febril</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	Temperatura oral de 38.3°C en una sola determinación o 38°C que se sostiene por 1 hora o mas. Neutropenia es un conteo absoluto de neutrófilos <500 células/mm <sup>3</sup> , o un conteo <500 células/mm <sup>3</sup> que se espera disminuya en las próximas 48 horas. Neutropenia profunda es un conteo absoluto de neutrófilos <100 células/mm <sup>3</sup> .	Temperatura oral o axilar de 38.3°C en una sola determinación o 38°C que se sostiene por 1 hora o mas asociado a un conteo absoluto de neutrófilos <500 células/mm <sup>3</sup> , o un conteo <500 células/mm <sup>3</sup> que se espera disminuya en las próximas 48 horas. Neutropenia profunda es un conteo absoluto de neutrófilos <100 células/mm <sup>3</sup> . Esto en pacientes con diagnóstico hematológico establecido o en protocolo de estudio.

<i>VARIABLE INDEPENDIENTE</i>				
<u>Variable</u>	<u>Tipo</u>	<u>Unidad de medida</u>	<u>Definición conceptual</u>	<u>Definición operativa</u>
<i>Diagnóstico hematológico</i>	Cualitativa, nominal	Variante	Grupo heterogéneo de enfermedades de carácter benigno o maligno que afectan a la sangre, la médula ósea o los ganglios linfáticos, confirmado por histología, morfología celular o inmunohistoquímica, y para el cual se encuentra recibiendo tratamiento.	Grupo heterogéneo de enfermedades de carácter maligno que afectan a la sangre, la médula ósea o los ganglios linfáticos, confirmado por histología, morfología celular o inmunohistoquímica, y para el cual se encuentra recibiendo tratamiento. Incluye leucemias, linfomas, mielomas, síndrome linfoproliferativo en

				estudio.
<i>Esquema de tratamiento</i>	Cualitativa, nominal	Variante	Tratamiento farmacológico en contra de células neoplásicas, el cual puede administrarse por vía intravenosa u oral.	Tratamiento farmacológico en contra de neoplasias hematológicas, que puede administrarse por vía intravenosa u oral, en forma cíclica o seriada. Puede contener uno o mas fármacos.
<i>Foco infeccioso sospechado</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	Sitio inicial en el cual se inicia una enfermedad de carácter infecciosa.	Sitio donde se origina de forma inicial el proceso infeccioso. Puede ser pulmonar, urinario, gastrointestinal, piel y tejidos blandos; neurológico, asociado a catéter o bacteriemia de forma aislada.
<i>Microorganismo causal</i>	Cualitativa, nominal	Ausente o presente	Agente etiológico que origina un proceso infeccioso, que se aísla mediante la toma de cultivos del posible foco sospechado. Puede ser bacteriano, fúngico, parasitario o viral.	Agente etiológico que origina el proceso infeccioso, que se aísla mediante la toma de cultivos como hemocultivo, expectoración, heces; urocultivo, punta de catéter.
<i>Estancia hospitalaria</i>	Cuantitativa discreta	Días	Días transcurridos desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta su egreso.	Número de días transcurridos desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta su egreso
<i>Recuperación de neutropenia</i>	Cuantitativa discreta	Días	Días transcurridos desde el inicio de la neutropenia hasta la recuperación.	Días transcurridos desde el inicio de la neutropenia

## **9. Análisis estadístico**

El análisis estadístico de los resultados, se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 21.0, y consistió en realizar estadística descriptiva con análisis de medias y desviación estándar para las variables cuantitativas, y proporciones para las cualitativas.

## **10. Recursos**

### *Personal*

- Médico adscrito al servicio de Hematología. Desarrollo del protocolo y desarrollo del trabajo.
- Residente de Medicina Interna. Desarrollo del protocolo, captura de pacientes y desarrollo del trabajo.

### *Materiales*

- Expedientes clínicos del servicio de hematología.
- Hoja de recolección de datos

### *Financieros*

- No se requirió apoyo financiero.

### *Gasto corriente*

- La papelería y equipo de computo fue cubierto por los investigadores.

## **11. Consideraciones éticas**

Se consideró un trabajo investigación sin riesgo, en el cual se describió un fenómeno de forma retrospectiva, sin intervención alguna. Así mismo la información obtenida de cada paciente, se mantuvo bajo estricta confidencialidad por el equipo de investigación.

## VI. RESULTADOS

Se evaluaron 90 eventos de neutropenia febril en el servicio de Hematología del Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido entre el 01 de enero al 31 de diciembre del 2015. Los pacientes evaluados se encontraban hospitalizados al momento del diagnóstico, tuvieron una edad de 18 a 65 años (34.3, D.E.  $\pm$  13.6). 57 episodios ocurrieron en el género femenino (63.3%) y el resto correspondieron al género masculino (36.7%).

El diagnóstico hematológico principal fue LLA L2 en un 58.8% (53 episodios), el resto se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución del diagnóstico hematológico en la muestra.

Diagnóstico hematológico	No. de casos	Porcentaje (%)
<b>LLA L2</b>	53	58.8
<b>LMA M2</b>	12	13.3
<b>Anemia aplásica</b>	7	7.7
<b>LNH</b>	7	7.7
<b>LMA M4</b>	3	3.3
<b>LLA L3</b>	2	2.2
<b>LMA M1</b>	2	2.2
<b>LMA M3</b>	2	2.2
<b>Leucemia de células plasmáticas</b>	1	1.1
<b>Leucemia de células peludas</b>	1	1.1
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

El 72.2% no contaba con comorbilidades, el resto, 27.7%, presentaba una o mas de las que se presentan el a tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades al momento del ingreso hospitalario.

Comorbilidad	No. de casos	Porcentaje (%)
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	11	44
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	8	32
<b>Obesidad</b>	7	28
<b>Desnutrición</b>	2	8
<b>Asma</b>	2	8
<b>SAOS</b>	1	4

El 77.7% tenía un catéter venoso central al momento del evento de neutropenia febril. El 96.7% (n=87) recibió algún esquema de tratamiento de acuerdo al diagnóstico hematológico de base, el cual se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución del esquema de quimioterapia de la muestra.

Esquema de tratamiento	No. de casos	Porcentaje (%)
<b>Hyper CVAD</b>		
<b>Fase A</b>	8	9.2
<b>Fase B</b>	22	25.3
<b>San Judas</b>		
<b>Inducción</b>	7	8
<b>Intensificación</b>	2	2.3
<b>Mantenimiento</b>	5	5.7
<b>FLAG-IDA</b>	12	13.8
<b>7 + 3</b>	10	11.4
<b>Ciclosporina / Danazol</b>	7	8
<b>5 + 2</b>	3	3.4
<b>CHOP-R</b>	3	3.4
<b>CALGB (Larsson)</b>	3	3.4
<b>APL 99</b>	2	2.3

<b>Mercaptopurina</b>	1	1.1
<b>ESHAP</b>	1	1.1
<b>VAD</b>	1	1.1
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Al momento del diagnóstico el 58.8% (53 episodios) tuvo neutropenia profunda.

Se identificó un foco infeccioso de forma clínica en 48.8% (n= 44) de los episodios, los cuales se describen en la tabla 4. En el restante 51.2% de los casos, no se identificó algún foco infeccioso. La infección se consideró de adquisición intrahospitalaria en el 85.6% de los episodios.

Tabla 4. Foco infeccioso identificado clínicamente.

Foco clínico identificado	No. de casos	Porcentaje (%)
<b>Pulmonar</b>	13	29.5
<b>Asociado a catéter</b>	10	22.7
<b>Tejidos blandos</b>	9	20.4
<b>Gastrointestinal</b>	6	13.6
<b>Mucosa oral</b>	3	6.8
<b>Otros</b>	3	6.8
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

No hubo hallazgos microbiológicos en el 67.8% (61 casos). En contraparte, se aisló algún microorganismo en el 32.2% de los casos, los cuales se describen en la tabla 5. La bacteriemia aislada fue el hallazgo mas común en 55.1% de los casos.

La frecuencia de los microorganismos aislados fue 75.8% (n= 22 casos) para gram negativos, de todos ellos *Escherichia coli* fue el germen mas frecuente en 36.3%. Los gérmenes gram positivos ocuparon el 20.7%, aislándose únicamente *Staphylococcus epidermidis*. En 3.4% correspondió a *Candida albicans*.



Fig. 1 Frecuencia de microorganismos aislados

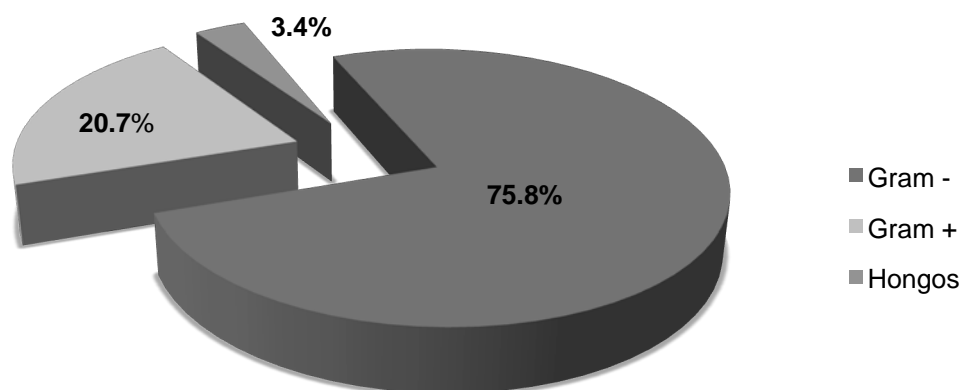


Tabla 5. Microorganismos aislados en los cultivos de la muestra.

Microorganismo aislado	No. de casos	Porcentaje (%)
<b>Gram negativos</b>		
<i>Escherichia coli</i>	8	27.6
<i>Klebsiella spp</i>	5	17.2
<i>Acinetobacter baumannii*</i>	4	13.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	6.9
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	1	3.4
<i>Stenotrophonas maltophilia</i>	1	3.4
<i>Aeromonas spp</i>	1	3.4
	<b>22</b>	<b>75.8</b>
<b>Gram positivos</b>		
<i>Staphylococcus epidermidis**</i>	6	20.7
	<b>6</b>	<b>20.7</b>
<b>Otros</b>		
<i>Candida albicans</i>	1	3.4
	<b>1</b>	<b>3.4</b>
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

Incluye un germen \*MDR y \*\*MSR

La evolución de los episodios de neutropenia febril tuvo las siguientes características. La estancia hospitalaria fue de 6 a 48 días (24.61, D.E.  $\pm$  10.24). La recuperación de la neutropenia se alcanzó de 4 a 28 días (11.67, D.E.  $\pm$  5.64). En el 72.2% de los caso, se utilizó factor estimulante de colonias como manejo adyuvante, aquellos que no lo recibieron fue debido a que se encontraban en inducción de su esquema de quimioterapia, en el caso de las leucemias linfoides y mieloides, o tenían diagnóstico de anemia aplásica. En el 90% (81 casos) fue exitoso el tratamiento antibiótico. De estos, el 60.4% lo alcanzaron con 1 esquema antibiótico, el 34.5% con 2 esquemas y el 4.9% con 3 esquemas. El 10% restante fueron defunciones por alguna causa infecciosa. Se utilizó tratamiento vasopresor en el 11.1% de los casos y ningún caso ameritó estancia en unidad de cuidados intensivos. Únicamente 6 pacientes recibieron profilaxis antimicrobiana (6.7%).

## VII. DISCUSIÓN

Los factores propios del hospedero son importantes en la evaluación y seguimiento de estos pacientes. La leucemia linfocítica es la neoplasia hematológica más frecuente asociada al desarrollo de neutropenia febril<sup>1,3,5</sup>. Las comorbilidades también impactan en la evolución y el pronóstico de la enfermedad<sup>3</sup>. El estado nutricional y la diabetes mellitus tipo 2, son las que mayormente se han estudiado. La obesidad, un estado inflamatorio crónico per se, muestra una sobreexpresión de citocinas inflamatorias, y una consecuente disregulación entre los factores antiinflamatorios y proinflamatorios, que conlleva mayor riesgo de infección. De forma similar para aquellos pacientes con diabetes mellitus o alteraciones en el metabolismo de la glucosa,<sup>1,3,5,8</sup>. En nuestra población, el 27.7% contaba con alguna comorbilidad, siendo la hipertensión arterial sistémica, la más frecuente.

Otra característica importante a considerar en esta población es el uso de dispositivos intravenosos, los cuales se utilizan principalmente para la administración de quimioterapia citotóxica, fármacos intravenosos y hemocomponentes, o en caso de agotamiento vascular. Sin embargo su uso conlleva mayor riesgo de infección. Se ha reportado que entre 10 y 20% de los pacientes hospitalizados con cáncer pueden cursar con infección relacionada con catéter<sup>1,3,5</sup>. En la mayoría de los centros onco-hematológicos, es alta la frecuencia de su uso, por las ventajas anteriormente descritas. En nuestra población se reportó que el 77.7% de los pacientes eran portadores de un dispositivo. Esto es importante debido a su relación con infecciones por gérmenes gram positivos.

En la evaluación de estos pacientes es importante conocer el esquema de quimioterapia recibido. La mayoría de las neoplasias hematológicas utiliza quimioterapia citotóxica que tiene efectos negativos en las células progenitoras hematopoyéticas, condicionando uno de los múltiples factores de inmunocompromiso. Esta citotoxicidad es directamente proporcional a la profundidad de la neutropenia y por ende a un desenlace adverso. Los regímenes de quimioterapia diseñados para alcanzar inducción a la remisión de la

enfermedad, generalmente son dosis altas de citotóxicos<sup>3</sup>. Por otro lado los esquemas de mantenimiento o esquemas de segunda línea, las dosis acumuladas de los esquemas previamente administrados, conllevan a cambios displásicos medulares, que igualmente impactan en el conteo de neutrófilos<sup>3,5</sup>. El esquema que con mayor frecuencia se asoció a desarrollo de neutropenia febril en la serie fue HyperCVAD fase B en un 34.4%, esto debido a las características en este ciclo donde son utilizadas dosis altas de citotóxicos. En comparación con otros centros, no hay similitudes en los registros, esto debido a que no se reportaron en algunos casos y a la heterogeneidad de la población tratada de cada centro hospitalario.

El conteo de neutrófilos al diagnóstico tiene relación con el desenlace del proceso infeccioso. Niveles menores o iguales a 100 células/mm<sup>3</sup>, se relacionan a mayor riesgo de bacteriemia aislada y de infección severa. Esto dado por mayor tiempo de recuperación de la cuenta de neutrófilos y mayores días de estancia hospitalaria. En nuestra serie el 58.8% de los eventos, fueron asociados a una neutropenia profunda. Las descripciones en otras series varían desde 36 a 47.5% en Latinoamérica<sup>11, 12, 13</sup>.

De acuerdo a lo consultado, actualmente el foco infeccioso documentado de forma clínica se estima en 20-25% en algunas series, aunque algunos autores reportan hasta el 70%<sup>10, 19</sup>. En nuestro estudio la identificación del foco infeccioso fue superior al promedio reportado con un 48.8%, siendo el origen pulmonar el más frecuente con 29.5%. Esta variabilidad de los datos son probablemente por la evaluación y el abordaje propio de cada institución, así como la disponibilidad de recursos para su atención. De hecho, se estima que un abordaje erróneo de neutropenia febril puede encontrarse hasta en 33% de los casos.

La documentación microbiológica se obtiene hasta en un 25% a nivel mundial. Y algunos reportes en Latinoamérica de hasta 38%<sup>11, 12, 13</sup>. Esto concuerda con nuestro estudio donde se obtuvo un aislamiento en el 32.2% de los casos. La bacteriemia aislada comprendió un 55.1%.

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron los gram negativos en un 75.8%, de los cuales *E. coli* fue el germen mas común con 27.5% de los casos. Dada la gran variabilidad de la flora que es propia de cada centro hospitalario, resulta complicado hacer comparaciones al respecto. Reportes similares donde predominan los gram negativos se encontraron en México, en población pediátrica con un 54%<sup>15</sup>, en Chile reportaron 51%<sup>11</sup> y en Colombia con un 85%<sup>12</sup>. Sin embargo, un estudio realizado en CMN La Raza en 2011, discrepa por mucho de nuestra epidemiología, reportando 68.6% de gérmenes gram positivos<sup>13</sup>. A nivel mundial hay reportes que señalan que son los gram positivos los mas frecuentes, otras señalan lo contrario. Estas variaciones se han atribuido al uso de dispositivos intravenosos centrales, largas estancias hospitalarias, el uso de antibioticoterapia de amplio espectro, o como profilaxis, la cual es la principalmente vinculada<sup>1,5</sup>. En aquellos centros hospitalarios donde predominan gérmenes gram positivos con mayor frecuencia, han dejado a un lado el uso de profilaxis antimicrobiana y sugieren un reajuste en los tratamientos empíricos de las guías actuales de tratamiento. Es importante considerar que en nuestra institución no se utiliza de forma rutinaria la profilaxis antibiótica.

La presencia de gérmenes fermentadores gram negativos, como *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* se posicionan como microorganismos en aumento de acuerdo a muchos estudios a nivel mundial<sup>16,19</sup>. Llama la atención que en nuestro estudio se aisló *Ochrobactrum anthropi*, en un 3.4%, el cual es un germen gram negativo que se ha reportado como patógeno oportunista en pacientes inmunocomprometidos, específicamente aquellos con alguna neoplasia<sup>29</sup>. Sin embargo en otras series no se describe este hallazgo microbiológico.

La eficacia en el tratamiento ha ido mejorando a lo largo de los años. En los 60's, antes de implementarse la terapia empírica antibiótica, las tasa de mortalidad era superior al 90%. Hoy en día, de acuerdo a un estudio en Estados Unidos, se estima en 9.5%<sup>9, 17</sup>. Esto es variable, de acuerdo al tipo de malignidad, a las comorbilidades presentes o la necesidad estancia en UCI. El éxito terapéutico fue

alto, similar a lo reportado en la literatura, con un 90% de éxito en los esquemas de antibiótico utilizados y una mortalidad global del 10%.

## VIII. CONCLUSIÓN Y SUGERENCIAS

Existen pocos trabajos en nuestro país que describan las características de los episodios de neutropenia febril en pacientes hematológicos. En nuestra institución no existe algún estudio con estas características. La relevancia de ello radica en conocer la epidemiología local así como los patrones de resistencia a antibióticos con el fin apoyar la decisión terapéutica en esta población.

El abordaje en este tipo de eventos debe ser exhaustivo, con una historia clínica y una exploración física completa, con la finalidad de documentar clínicamente y/o mediante cultivos bacterianos el proceso infeccioso. De estos últimos deben obtenerse al menos 2 hemocultivos y cultivos de acuerdo al sitio sospechado de infección. Todo esto con la finalidad de ofrecer la terapia antimicrobiana óptima para cada paciente. Las guías actuales a nivel mundial sugieren inicio de antibioticoterapia de amplio espectro, con cobertura anti *Pseudomonas* y otros gérmenes gram negativos<sup>9, 10, 11, 12</sup>, sin embargo, debe considerarse la microbiología local y los patrones de resistencia. El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos reduce los días de estancia hospitalaria y los días de neutropenia, sin efecto alguno sobre la mortalidad<sup>15, 16</sup>. Para su prevención es fundamental mantener un adecuado saneamiento ambiental y medidas higiénico dietéticas, siendo el lavado de manos el mas efectivo de todos. El cuidado de los dispositivos intravenosos debe ser exclusivo del personal capacitado para ello. Su uso para la administración de soluciones, medicamentos, hemocomponentes u obtención de muestras debe normarse de acuerdo a las recomendaciones internacionales<sup>7, 10, 12</sup>. El uso de profilaxis antibacteriana, antimicótica y antiviral, debe individualizarse y dependerá de cada institución implementarlo<sup>9, 10, 11, 12</sup>.

Es necesario continuar con un estudio prospectivo, y con ello disminuir la posibilidad de datos incompletos o no reportados y tener un mayor control de las variables estudiadas. Así mismo es importante complementar con los reportes de susceptibilidad antimicrobiana para un mayor impacto en los resultados.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Zenbower T. Epidemiology of infections in cáncer patients. En: Stosor V, Zenbower T, editors. Infectious complications in cáncer patients. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2014. p. 43-89.
- 2.- Bow E. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Seminars in Hematology*. 2009; 46(3):259–268
- 3.- Rolston K. Neutropenia fever and sepsis. Evaluation and management. En: Stosor V, Zenbower T, editors. Infectious complications in cáncer patients. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2014. p. 181-202.
- 4.- Clarke R, Jenyon T, King A. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clinical Medicine*. 2013; Vol 13 (2): 185-187
- 5.- Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013:414-22.
- 6.- van der Velden W et al. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *British Journal of Haematology*. 2014; 167: 441-452.
- 7.- Hentrich M et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Annals of Oncology*. 2014; 25: 936–947.
- 8.- Klastersky J, Paesmas M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile



neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013; 21:1487–1495.

9.- Freifeld AG 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-e93

10.- Baden LR. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14: 882-913.

11.- de Naurois J et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010; 21 (5): v252–v256.

12.- Rivas-Llamas R et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex*. 2014;15:S207-S268.

13.- Cuervo-Maldonado S et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril postquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol*. 2014;18(4):186–196.

14.- Flowers C 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*. 2013; 31:794-810.

15.- Bennett C et al. Colony-Stimulating Factors for Febrile Neutropenia during Cancer Therapy. *N Engl J Med*. 2013; 368:1131-1139.

16.- Mhaskar R et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Oct 30;(10).

- 17.- Kuderer N et al. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. *Cancer*. 2006; Volume 106 (10): 2258-2266.
- 18.- Gaytán-Martínez J et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Archives of Medical Research*. 2000; 31:388–392.
- 19.- Rabagliati R et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chil Infect*. 2009; 26 (2): 106-113.
- 20.- Chen C-Y et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol. Infect*. 2010; 138: 1044–1051.
- 21.- Gaytán-Martínez J et al. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:325-32
- 22.- Madrid C et al. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 195-201.
- 23.- González-Leal XJ, Molina-Gamboa J, Bolaños-Meade J, Villela L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México? *Rev Hematol Mex*. 2013;14:113-119.
- 24.- Rodríguez-Peña et al. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013; 12(3):150-155.
- 25.- Avilés-Robles M. Bloodstream infections and inpatient length of stay among

pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. American Journal of Infection Control. 2014; 42: 1235-1237.

26.- Treçarichi E, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis. 2014; 27: 200–210.

27.- Ortega M et al. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991–2012. Epidemiol Infect. 2015; 143; 734–740.

28.- Zhai W et al. A Prospective Observational Study of Antibiotic Therapy in Febrile Neutropenia Patients with Hematological Malignancies from Multiple centers in Northeast China. International Journal of Infectious Disease. 2015; 37: 97-103.

29.- Hagiya H et al. Clinical characteristics of *Ochrobactrum anthropi* bacteremia. Journal of Clinical Microbiology. 2013; 51(4): 1330-1333.

30.- Montassier E et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; 32:841–850.

31.- Neshor L. Rolston K. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. Infection. 2014; 42: 5-13