

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



**“EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BACTEREMIAS EN PACIENTES ADULTOS CON
NEUTROPENIA FEBRIL Y NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRATADAS EN EL
HRAEB”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta: Dr. Antonio de Jesús Cervantes Mendoza

TUTORES DE TESIS

Dra. Liz Jovanna Martínez Navarro

Asesora Técnica y Profesora Adjunta Especialidad Medicina Interna

Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales

Asesor Metodológico e Investigador Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

León, Gto. México

2017



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.

TABLA DE CONTENIDOS

Antecedentes	3
Justificación	7
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	9
Objetivo	9
Material y métodos	10
Resultados	13
Discusión	18
Conclusión	21
Aspectos éticos	22
Referencias bibliográficas	23
Anexos	
Carta de Confidencialidad	25
Tablas	26
Gráficos	28

ANTECEDENTES

La sobrevivencia de los pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas se ha incrementado durante las últimas décadas; esto gracias a la implementación de nuevos tratamientos de quimioterapia y al advenimiento del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo estas terapias citotóxicas e inmunosupresoras traen consigo complicaciones, dentro de las cuales la más frecuente se encuentra la neutropenia febril¹.

Las infecciones son cada vez más frecuentes entre los pacientes con malignidad hematológica. El riesgo de presentar episodios de bacteremias se ve incrementado, no sólo por la enfermedad neoplásica como tal, sino también potenciada por el uso de tratamientos agresivos con quimioterapias inmunosupresoras y el trasplante de médula ósea; lo cual deriva en episodios de neutropenia, considerándose a ésta como el factor de riesgo más importante que contribuye a la adquisición de bacteremias y fungemias. Se posicionan como la 13^o causa de muerte en los Estados Unidos de América. La mortalidad ajustada para la edad se ha visto aumentada en un 78% durante las últimas dos décadas^{2,3}.

El identificar los factores de riesgo para desarrollar fiebre y neutropenia juega un papel importante dentro del abordaje diagnóstico, pues se ha demostrado invariablemente que el género femenino, superficie corporal menor a 2 m², afectación de médula ósea, edad mayor a 65 años, tipo de quimioterapia, niveles de albúmina menores a 3.5 gr^{5,6,7,8,9,11}; se relacionan con un incremento en la incidencia de eventos de fiebre y neutropenia; y por ende mayor riesgo de infecciones nosocomiales y mayor mortalidad⁵.

De acuerdo a la IDSA (Sociedad Americana de Infectología, por sus siglas en inglés), se consideran pacientes de alto riesgo y que requieren de manejo intrahospitalario a aquellos que tendrán neutropenia prolongada mayor a 7 días y neutropenia profunda menor a 100 cel/mm³ posterior a quimioterapia citotóxica,

comorbilidades significativas concomitantes dentro de las que se incluyen hipotensión, neumonía, dolor abdominal o cambios neurológicos. La clasificación de dicho riesgo se realiza en base al sistema de escala MASCC por sus siglas en inglés, se consideran de bajo riesgo con un puntaje mayor a 21 puntos y de alto riesgo menor de 21 puntos.

Aproximadamente 250 mil bacteremias nosocomiales se registran en Estados Unidos de América cada año, de las cuales aproximadamente el 10% tienen una neoplasia maligna de fondo. Esto varía de acuerdo a la población analizada, en un estudio realizado por Wisplinghoff y cols² se demostró que la principal causa de bacteremias en pacientes neutropénicos y no neutropénicos fueron los estafilococos coagulasa negativos 32% vs 30% respectivamente, con una mortalidad ajustada de 36% y 31%^{2,4}.

Sin embargo en estudios recientes se ha demostrado como lo señala Gedik H et al¹, donde se encontraron que los principales agentes etiológicos fueron bacilos Gram negativos, de los cuales el 12% eran resistentes a carbapenémicos; entre los que se hallaban *Acinetobacter sp* (66%), *Pseudomonas aeruginosa* (22%) y *Serratia marcescens* (22%), con una mortalidad del 50%¹.

En una revisión realizada por Trecarichi et al¹³, se encontró que en años más recientes que incluyen varias cohortes desde el 2007, el aumento de la prevalencia de bacilos Gram negativos ha ido en aumento, variando en frecuencias que van desde 24.7% hasta 75.8% como causales de neutropenia febril, con una media de 51.3%, de las cuales la *Escherichia coli* fue la más frecuente en un 32%, seguida en orden decreciente de especies de *Pseudomonas* en un 20%; en el caso de las enterobacterias se encontraron susceptibilidades a antibióticos muy variables, a carbapenémicos con del 96%, a Piperacilina/Tazobactam 82%; a Cefepime de 68%, pero con rangos muy variables que van desde 18-100%, de igual manera a Ceftazidima de 47%, a quinolonas de 47%. En casos muy particulares como lo son *Enterobacter spp* la sensibilidad a cefalosporinas fue de 83%,

Piperacilina/Tazobactam 81%, carbapenémicos de 90%. En las cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* mostraron susceptibilidad a cefalosporinas con acción antipseudomónica del 63%, Piperacilina/Tazobactam de 78%, carbapenémicos del 60%. Pocos estudios han reportado cepas de *Acinetobacter spp*, sin embargo la susceptibilidad a múltiples grupos de antibióticos es relativamente baja, con reportes de cefalosporinas 64%, carbapenémicos 61%, piperacilina/tazobactam 53.3%. Ésto nos habla no solo de los cambios generacionales y epidemiológicos que estamos viviendo sino de la alta frecuencia de microorganismos cada vez con mayor resistencia a los grupos antibióticos recomendados como de primera línea en neutropenia febril¹³.

En nuestro país existen pocos estudios sobre la prevalencia de bacteremias en pacientes con malignidad hematológica, Gaytán-Martínez y cols¹¹, encontraron una epidemiología diferente a la reportada en la literatura norteamericana, donde se demuestra que las bacteremias son la causa de fiebre más frecuente en este tipo de pacientes hasta en un 52% y que los microorganismos aislados con mayor frecuencia siguen siendo los estafilococos coagulasa negativos en un 54.2%, seguidos de *Escherichia coli* en un 12.5% y *Staphylococcus aureus* en un 8.3%⁵. Estos reportes son de suma importancia pues nos brindan un panorama amplio sobre los enfoques terapéuticos necesarios para el establecimiento de una antibioticoterapia dirigida y rápida de acuerdo a la casuística de una población similar a la de nuestro estudio¹¹.

En un estudio retrospectivo realizado por Gidik et al¹, se encontró que la neoplasia hematológica que se asoció con mayor frecuencia a bacteremias durante el periodo de neutropenia febril era la leucemia mieloide aguda en un 58% de los casos, seguido de la leucemia linfoblástica aguda en un 17%, en menor proporción el linfoma no Hodgkin en 5% de los casos. La prevalencia de candidemias fue del 8% (n=18) de las cuales el 44% fueron *Candida albicans*, con una mortalidad global asociada del 16%¹.

Todos los pacientes de alto riesgo deben ser manejados de manera profiláctica con antibióticos de amplio espectro de la familia de las fluoroquinolonas, en el caso de profilaxis antifúngica, esta no está indicada de manera rutinaria en todos los pacientes a menos de que existan factores de alto riesgo para candidiasis invasiva como son los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y pacientes bajo tratamientos cito reductores intensivos. El riesgo en general de desarrollar un proceso infeccioso por el tratamiento quimioterapéutico es muy variable, desde un 40 a un 70%, siendo como ya se mencionó la profundidad de la neutropenia y la duración de la misma; los factores más importantes para desarrollarla^{12,13}.

El tratamiento empírico con agentes antimicrobianos ha generado cambios en la etiología de las bacteremias y como consecuencia se asocia a mecanismos de resistencia más agresivos. Es decir el uso de fluoroquinolonas de manera profiláctica se asocia a mayor incidencia de infecciones por cocos Gram positivos y anaerobios. Situación contraria que aparece cuando se utilizan antibióticos de espectro limitado solo a Gram positivos, pareciendo ser un factor asociado a la aparición de infecciones por bacilos Gram negativos^{14,15,16,17}.

El pronóstico de las bacteremias en pacientes con neutropenia y fiebre es variable, sin embargo las bacteremias nosocomiales se asocian con una mortalidad mayor que puede llegar al 60%, esto además aumenta la estancia intrahospitalaria y su morbilidad^{1,23,24,25}.

Dados estos planteamientos es imprescindible recalcar que el tratamiento se deberá individualizar de acuerdo al foco infeccioso primario; los ajustes se realizaran de acuerdo a la evidencia microbiológica encontrada^{18,19}. Por lo cual cobra una gran relevancia conocer los aspectos epidemiológicos de cada centro hospitalario, pues el uso inadecuado de antimicrobianos de amplio espectro resulta en infecciones con mayor tasa de fracaso gracias a la aparición de especies multi-drogo resistentes^{1,20,21,22}.

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones son una causa común de morbimortalidad en pacientes con neutropenia febril. La etiología de las bacteremias en pacientes con neutropenia febril difiere geográficamente y cambia con el tiempo, por lo que el tratamiento antibiótico empírico depende del conocimiento de la epidemiología de cada centro hospitalario.

Se ha visto un cambio global muy significativo en el espectro de microorganismos y sus patrones de susceptibilidad en las últimas décadas.

Inicialmente los bacilos Gram-negativos incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella* especies y *Pseudomonas aeruginosa* eran los microorganismos predominantes, sin embargo desde la década de los ochenta, el resurgimiento de organismos Gram-positivos es evidente. Recientemente han surgido en este tipo de pacientes, microorganismos no fermentadores como *Acinetobacter spp*²⁶.

La tendencia a encontrar microorganismos multirresistentes ha sido atribuida a muchos factores: el uso de quinolonas como profilaxis, el uso de catéteres intravasculares permanentes, incremento en la incidencia de mucositis como resultado de potentes quimioterapias y el uso de antiácidos y bloqueadores de histamina¹⁹. Esto resulta en variabilidad entre centros y obliga al estudio de las tendencias locales para guiar más apropiadamente el tratamiento antibiótico.

La epidemiología de las bacteremias en neutropenia febril constituye la base para la selección de la terapia antibiótica empírica, ya que su administración temprana es de vital importancia para este tipo de pacientes. Por lo que antes de iniciar el manejo con antimicrobianos empíricos es esencial conocer el espectro y prevalencia local así como sus patrones de susceptibilidad.

Nuestra finalidad es describir la epidemiología de las bacteremias, conocer los agentes etiológicos implicados y sus patrones de resistencia antimicrobianos de los aislamientos en hemocultivos de pacientes con bacteremia y neutropenia febril asociados a neoplasias hematológicas atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el patrón de aislamientos provenientes de hemocultivos de pacientes con neutropenia febril y diagnóstico de neoplasias hematológicas posterior a la administración de quimioterapia en un periodo de cinco años en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío?

HIPÓTESIS

Este estudio no requiere de hipótesis debido a que es un estudio descriptivo.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo primario de este estudio es describir el patrón y frecuencia de microorganismos aislados provenientes de hemocultivos de pacientes adultos con bacteremia, neutropenia febril y diagnóstico de neoplasias hematológicas tratados en el HRAEB en un período de 5 años.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar los patrones de susceptibilidad de los microorganismos causantes de bacteremia en los pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematologica
2. Determinar la frecuencia de microorganismos multidrogo resistentes
3. Identificar las neoplasias hematológicas asociadas con mayor frecuencia de bacteremias
4. Identificar los esquemas de quimioterapia mayormente asociados a la presencia de bacteremias.

5. Conocer la mortalidad atribuible a bacteremias por microorganismos multirresistentes

MATERIAL Y MÉTIDOS

I. DISEÑO

- a. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo, identificando los hemocultivos positivos de pacientes con diagnóstico de neutropenia febril y neoplasia hematológica registrados en la base de datos del archivo clínico y de laboratorio de microbiología del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío en el período de enero del 2010 a agosto del 2015.
- b. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación. Se inició la búsqueda mediante el sistema KLINIC del expediente electrónico del hospital, en base a la lista de pacientes en la plataforma de datos del archivo médico del HRAEB.
- c. Se registraron todos los ingresos a los servicios de Admisión Continua y hospitalización con diagnóstico de fiebre y neutropenia que tuvieron como enfermedad de base neoplasias hematológicas y que hayan recibido quimioterapia durante los últimos 30 días. Posteriormente se realizó una búsqueda en el sistema Modulab de laboratorio en búsqueda de hemocultivos y se registraron aquellos en los que se tuvo algún aislamiento, así como sus patrones de susceptibilidad.
- d. Se agruparon los pacientes de acuerdo a diagnóstico hematológico, asimismo se dividieron por grupos de microorganismos identificados en los hemocultivos (cocos grampositivos, bacilos gramnegativos, hongos; y otros microorganismos no clasificables dentro de estos grupos).

II. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- a. Se realizó con ayuda del programa estadístico SPSS 20 para Windows. Los datos se presentan utilizando estadística descriptiva.
- b. Las variables cualitativas se reportan como frecuencia y porcentaje; las variables cuantitativas se reportan como media y desviación estándar cumpliendo con los supuestos de normalidad de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

III. GLOSARIO DE VARIABLES

- a. **Bacteremia.** Fue definida como ≥ 1 hemocultivo periférico y/o central positivo para organismos patógenos.
- b. **Episodio.** Cada admisión al hospital por cuadro de neutropenia febril fue definida como un episodio. En caso de bacteremia recurrente causada por el mismo episodio, sólo se incluyó el aislamiento obtenido en el primer episodio.
- c. **Patógenos contaminantes.** En el caso de *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Propionibacterium* sp, o bacilos Gram positivos aeróbios indiferenciados serán considerados como patógenos sólo si fueron aislados en dos hemocultivos consecutivos, de no ser el caso, serán considerados contaminantes.
- d. **Bacteremia asociada a acceso vascular central.** Presencia de crecimiento microbiológico únicamente en hemocultivos de acceso vascular central, o crecimiento con un periodo de dos horas de diferencia entre los hemocultivos de un catéter central y periféricos y/o crecimiento de ≥ 15 UFC en punta de catéter mediante técnica semi cuantitativa.
- e. **Microorganismo con Beta lactamasa de espectro extendido (BLEE).** Toda aquella bacteria productora de enzimas capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación.

- f. Microorganismo multiresistente.** Es aquel microorganismo con capacidad de generar resistencia a más de una familia o grupo de antimicrobianos de uso habitual.
- g. Microorganismo panresistente.** Aquel microorganismo en el cual se encuentra resistencia a todos los agentes aprobados y a los que es usualmente susceptible.
- h. Neutropenia febril.** Temperatura mayor de 38.3oC, o temperatura de 38oC o más durante 1 hora. Neutropenia fue definida como una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 0.5×10^9 .

IV. POBLACIÓN.

Pacientes adultos con neoplasias hematológicas (Leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, pacientes post-trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en todas sus variedades) que estuvieron internados con diagnóstico de neutropenia febril en el área de hospitalización, admisión continua y terapia intensiva del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío en el periodo comprendido de enero del 2010 a agosto del 2015

V. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a.** Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia (Neutrófilos absolutos menores de 500 cel/mm^3) y fiebre (temperatura axilar $\geq 38.3^\circ\text{C}$; o una temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ por más de una hora continua) ingresados a salas de hospitalización.
- b.** Bacteremia confirmada mediante la identificación de microorganismos patógenos en hemocultivos periféricos o centrales.
- c.** Pacientes con neoplasias hematológicas en estatus post quimioterapia en los últimos 30 días.

VI. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a.** Pacientes con neutropenia febril como resultado de la enfermedad de base u otras causas no atribuibles a infección demostrada
- b.** Pacientes que no hayan recibido quimioterapia en los últimos 30 días
- c.** Pacientes sin microorganismos identificados en medios de cultivo
- d.** Pacientes con hemocultivos positivos con crecimiento de microorganismos considerados como contaminantes

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 260 pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas y se identificaron un total de 216 episodios de fiebre y neutropenia.

Se excluyeron 13 pacientes con bacteremias y hemocultivos positivos debido a que la causa de su neutropenia fue atribuida a la enfermedad de base y no debida a la administración de la quimioterapia.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Un total de 33 pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia tuvieron bacteremia identificada, la distribución por género fue de 19 hombres representando el 58% y 14 mujeres en un 42%. La edad promedio fue de 46.8 ± 19.2 años. La media de episodios de bacteremia por paciente fue de 3.5 ± 1.8 , con un intervalo desde la aplicación de la quimioterapia hasta la detección de la bacteremia de 12.1 ± 3.9 días.

El diagnóstico hematológico más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda $n=17$ (52%); seguido de linfoma no Hodgkin $n=8$ (24%), leucemia mieloide aguda $n=7$ (21%) y sarcoma mieloide $n=1$ (3%). Un paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda fue sometido a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (6% del total de pacientes con LLA) por lo que se mantuvo con el diagnóstico inicial (Gráfico 1).

Se administraron 38 quimioterapias a 33 pacientes, en orden de frecuencia fueron: HCVAD en 16 ocasiones (42%), Daunorrubicina/Citarabina en 9 ocasiones (24%), IDA-FLAG en 4 casos (11%), CHOP en dos ocasiones 5%, ICE en una ocasión (3%), R-CGOP en una ocasión (3%), CHOEP en una ocasión (3%), Etopósido/Dexametasona/L-Asparaginasa en una ocasión (3%), R-FC en una

ocasión (3%), BUCY en una ocasión (3%) y esquema institucional HOP 0195 en una ocasión (3%) (Gráfico 2)

Se identificaron 51 eventos de bacteremias de las cuales fueron 44 episodios monomicrobianos (86%) y 7 (14%) por dos o más microorganismos en un mismo set de hemocultivos.

Las bacteremias primarias fueron el origen más frecuente en 36 ocasiones (71%): de origen pulmonar en 4 ocasiones (8%) la vía urinaria en 3 casos (6%); acceso vascular central en 3 casos (6%); gastroenteritis en 3 ocasiones (6%); y debida a abscesos de pared abdominal en dos ocasiones (4%) (Gráfico 3).

MICROORGANISMOS AISLADOS.

Se aislaron un total de 58 microorganismos, fueron los bacilos gramnegativos los más frecuentes en 37 ocasiones (64%), seguidos de los cocos grampositivos en 14 casos (24%); las levaduras en 3 eventos (5%) y otros grupos de microorganismos en 4 casos (7%) (Gráfico 4).

En el grupo de bacilos Gram negativos, los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* en 19 ocasiones (51%), *Klebsiella pneumoniae* en 6 ocasiones (16%), *Enterobacter cloacae* en una ocasión (3%); *Pseudomonas aeruginosa* en 5 ocasiones (14%), *Acinetobacter Iwoffii* en 2 casos (5%), *Acinetobacter baumannii* en una ocasión (3%); *Pseudomonas tzutzeri* en un caso (3%); *Serratia marscecens* en una ocasión (3%), *Stenotrophomonas maltophilia* en una ocasión (3%). De éstos, los bacilos fermentadores fueron los más frecuentes en 26 ocasiones (70.3%)

Los cocos Gram positivos se identificaron en segundo lugar de frecuencia, siendo aislados *Staphylococcus coagulasa* negativos n=4 (29%); *Enterococcus*

faecalis n=4 (29%), *Staphylococcus aureus* n=3 (21%), *Enterococcus faecium* n=1 (7%); *Streptococcus mitis* n=1 (7%); *Streptococcus del grupo viridans* n=1 (7%).

Las fungemias representaron un menor porcentaje dentro de la población estudiada, siendo *Cándida no albicans* responsable del 100% de las levaduras aisladas en hemocultivos (n=3).

Dentro de los microorganismos encontrados y no clasificables, se encontró *Moraxella catarrhalis* n=2 (50%), *Corynebacterium spp* n=1 (25%) y *Listeria monocytogenes* n=1 (25%).

PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD.

Bacilos Gram negativos.

Las cepas de *Escherichia coli* fueron resistentes a cefalosporinas en un 68%, el 100% fue sensible a carbapenémicos. Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* mostraron resistencia a cefalosporinas en 33%, sensibilidad a carbapenémicos y aminogucósidos en el 100%; un caso de *Enterobacter cloacae* sensible solo a carbapenémicos (Tabla 1).

En el grupo de bacilos no fermentadores, la *Pseudomonas aeruginosa* mostró resistencia a cefalosporinas en 20% de los casos, *Pseudomonas stutzeri* fue sensible en un 100% a cefalosporinas, *Acinetobacter lwffii* fue sensible a cefalosporinas en 100%; sin embargo se reportó un caso de *Acinetobacter baumannii* pandrogorresistente, Se encontró un caso de *Stenotrophomonas maltophilia* y un caso de *Serratia marscecens* ambas sensibles a quinolonas (Tabla 1).

Cocos Gram positivos

Las cepas de *Staphylococcus coagulasa negativos* fueron resistentes a meticilina en 100% de los aislamientos, pero todos con susceptibilidad a Vancomicina; *Enterococcus faecalis* con resistencia a Ampicilina en 50% y sensibles a Vancomicina en 100%, *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina en 33%, *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina pero sensible a Vancomicina, asimismo dos casos de bacteremia por estreptococos, ambos sin resistencia a penicilinas (Tabla 2).

Levaduras.

Los aislamientos de levaduras fueron en su totalidad por *Cándida no albicans*, a las cuales no se les corren sensibilidad a azoles en nuestra unidad de microbiología, pero se consideraron en su totalidad resistentes.

Otros grupos de microorganismos.

De los microorganismos no clasificados, se aislaron *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium spp* y *Listeria monocytogenes*, todos multisensibles.

DESENLACES.

El desenlace se dividió en dos grupos: curación y muerte. Se obtuvo una mortalidad global 22%, de acuerdo al tipo de microorganismos aislado, en el grupo de aislamientos de bacilos Gram negativos, la mortalidad fue del 22%, en el de cocos Gram positivos mortalidad del 15%, en el grupo de levaduras la mortalidad fue del 100%, en el grupo de microorganismos no clasificados fue de 0.

DISCUSIÓN.

El identificar y conocer la epidemiología de los microorganismos causales de bacteremias en pacientes con neutropenia febril juega un papel fundamental en el manejo antibiótico empírico de cada centro hospitalario, pues la variabilidad de los diferentes agentes causales impacta directamente en la elección de los tratamientos adecuados que repercutirán en el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

En un estudio realizado por Ortega et al⁸, donde se analizó la epidemiología de los eventos de bacteremia en un periodo de 11 años, se encontró que la causa más frecuente fueron los cocos grampositivos en un 47%, seguido de los bacilos gramnegativos en 42%, de los cuales fueron *Escherichia coli* la más frecuente en un 22%, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* en 11%. Sin embargo en el subanálisis por periodos de 4 años, se encontró que en el lapso 2006-2012 los aspectos epidemiológicos cambiaron significativamente siendo los bacilos gramnegativos quienes tomaron la delantera en este rubro con 54%, de las cuales *Escherichia coli coli* representó en 27%; pero con un aumento de la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* al 16%. Los cocos grampositivos se posicionaron en el segundo lugar con un 42%, representando los *Staphylococcus coagulasa negativo* el 25%. La prevalencia de especies de *Candida* no se vio modificada de manera significativa, manteniéndose entre en 2-3%⁸.

Nuestro estudio muestra una epidemiología similar a lo publicado en los últimos 10 años, con un aumento en la prevalencia de bacilos gramnegativos como principales agentes causales de bacteremias en un 64%, seguido de los cocos grampositivos en un 24% y levaduras en un 5%, lo cual se correlaciona con los cambios generacionales que se están suscitando, esto aunado al uso cada vez más frecuente de antibióticos de amplio espectro así como el uso de quinolonas como parte de la profilaxis en pacientes de alto riesgo.

Las bacteremias polimicrobianas representan el 11% de los casos, como lo demuestran en su análisis Klastersky et al²¹; prevalencia similar a la encontrada en nuestro hospital con un 14%²³.

Baskaran et al, analizaron la susceptibilidad de los microorganismos aislados en pacientes con neutropenia febril, *Escherichia coli* mostró susceptibilidad a cefalosporinas en 87%, a carbapenémicos 100% y quinolonas en 37%¹⁹. Esto contrasta con las cepas encontradas en nuestro estudio, pues se demostró susceptibilidad a cefalosporinas en solo 32%, a carbapenémicos 100%, quinolonas en 26% y Piperacilina-Tazobactam en 47%, considerando estos hallazgos las cefalosporinas ya no son una buena opción de inicio de tratamiento empírico en nuestro hospital, y habrá que individualizar al paciente considerando su estado clínico y fuente probable de infección para decidir el inicio de tratamiento empírico con Piperacilina-Tazobactam o directamente con carbapenémicos.

En el caso de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* reportadas por Baskaran et al por referencia, la susceptibilidad a cefalosporinas y carbapenémicos fue del 75%, pero con susceptibilidad del 100% a quinolonas y aminoglucósidos; las cepas encontradas en nuestra población tuvieron una susceptibilidad similar a cefalosporinas y carbapenémicos del 80%, y a quinolonas y aminoglucosidos también en el 100%.

En el caso de los cocos grampositivos, Gaytán-Martínez et al¹¹, reportan una prevalencia de *Staphylococcus coagulasa negativos* resistentes a metilina en el 88.5%, *Staphylococcus aureus* metilino resistente del 75%, Enterococos resistentes a betalactámicos en el 100%.¹¹ Nosotros encontramos una resistencia a metilina en el 100% de los *Staphylococcus coagulasa negativo*, y para *Staphylococcus aureus* en 33%, así mismo la resistencia a ampicilina por parte de los *Enterococcus faecalis* fue de 50% y *Enterococcus faecium* 100%.

Es importante mencionar que la frecuencia de fungemias por *Candida* fue del 5%, similar a la de la literatura mundial, en donde *Candida no albicans* fue el microorganismo prevalente y por definición se consideró resistente a azoles, esto es determinante para la toma de decisiones en la terapia antifúngica empírica de nuestro hospital.

La incidencia de microorganismos aislados puede estar influenciada por la quimioterapia aplicada, en nuestro caso 24% de los pacientes recibieron dosis altas de citarabina con esquema 7+3 y 11% recibieron esquema con fludarabina y citarabina más idaurubicina. Aunque en nuestro estudio fueron la segunda causa de bacteremia, la prevalencia de cocos Gram positivos en pacientes neutropénicos de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial se encuentra asociada a dosis altas de citarabina, hallazgos que también se observan en nuestros resultados (26,27)

La prevalencia de microorganismos en nuestro hospital es similar a la reportada en la literatura mundial, y aunque la mortalidad fue menor respecto a estudios internacionales y grandes grupos de cohortes sigue siendo importante con una mortalidad global del 22%.

Hay que mencionar que aunque el objetivo de este estudio es descriptivo, la muestra de pacientes es limitada, esto pudiera estar en relación a que el HRAEB es un hospital relativamente joven y con 30 camas en la sala de hospitalización de hemato-oncología.

La dificultad para distinguir entre infección y no infección en los pacientes con neutropenia febril hace primordial conocer la epidemiología de cada centro hospitalario ya que la presentación clínica en este grupo específico puede ser atípica y las complicaciones de infección severas.

CONCLUSIONES.

Los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril son una población de alto riesgo para el desarrollo de bacteremias por microorganismos resistentes. En nuestro hospital predominan las bacteremias por Gram negativos, sin embargo la resistencia antibiótica tanto de bacilos gramnegativos y cocos grampositivos encontrada en nuestro estudio fue mayor a la reportada en otras series, lo cual nos obliga a la realización de ajustes a las guías de manejo empírico antimicrobiano así como reforzar las medidas de prevención.

ASPECTOS ÉTICOS

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N°17 en:

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El estudio no viola ninguna de las normas de la investigación clínica en humanos y se basa en el artículo 100 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

El estudio presentó al Comité de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío siendo aprobado y registrado con el folio: CI/HRAEB/2016/035

Por lo cual se realiza carta de confidencialidad para salvaguardar la privacidad de los sujetos que participan en la investigación, así como para conservar los resultados de la investigación (Anexo 1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gedik H, Simsek F, Kanturk A, et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignances: which is more fatal; cáncer or resistant pathogens. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014;10: 743–752
2. Wisplinghoff H, Seinfert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignances and solid neoplasm in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(9): 1103-10.
3. Rosa RG, Goldani LZ, Dos Santos RP. Risk factors for multidrug resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia. *Am J Infect Control* 2014;42(1): 74-6
4. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignances. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 64(3): 320–326
5. Lyman GH, Abela E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cáncer receiving chemotherapy. *Critical Reviews in Oncology Hematology*; 2014; 90(3): 190-199
6. Soares-Lima SS, Sedlmaier M, Goncalves CC et al. Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013; 35(1): 18-22.
7. Worth LJ, Slavin MA. Bloodstream infections in haematology: Risks and new challenges for prevention. *Blood Reviews*. 2009; 23(3): 113–122.
8. Ortega M; Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Rovira M et al. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. *Epidemiol. Infect*. 2015; 143(4): 734–740.
9. Rosa R; Goldani L. Aetiology of bacteraemia as a risk factor for septic shock at the onset of febrile neutropaenia in adult cáncer patients. *BioMed Research International*.2014; 2014: 1-5

10. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia. *The Israel Medical Association Journal* 2007; 9(6): 422-428.
11. 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.
12. Cuervo SI, Cortes JA, Sanchez R, Rodriguez JY, Silva E, Tibavizco D. Risk factors for mortality caused by *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(6): 349–354
13. Trecarichi EM; Tumbarello M. Antimicrobial resistant Gram negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer. *Curr Opin Infect Dis*. 2014; 27(2) 200-10
14. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianhi L, Chiusolo P et al. Incidence and clinical impact of extended spectrum B lactamase production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignances. *J Infect*. 2009; 58(4): 299-307.
15. Huang CC, Wu CJ, Wang LR, Lee HC, Chang CM, Lee NY et al. Antimicrobial susceptibility of bacteremic isolates from cancer patients with or without neutropenia at a medical center in southern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2011; 44(5): 376-381.
16. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39 (1): 25-31.
17. Kanafi ZA, Dakdouki GK, El-Chammas EI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon. *Int J Infect Dis* 2007; 11(5): 450-453.
18. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignances and solid tumours. *Journal of Infection*. 2014; 69(5): 417-423.

19. Baskaran ND, Gan GG, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(6): 513-517.
20. Gander RM, Byrd L, DeCrescenzo M, Hirany S, Bowen M, Baughman J. Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital Emergency department. *J Clin Microbiol* 2009; 47(4):1021-24.
21. Klastersky J, Ameye L, Maertens J et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(1): 51-59.
22. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32(1): 30–33
23. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D Xercavins M, Espejo E et al. et al. Bloodstream infections in adults: Importance of healthcare associated infections. *Journal of Infection.* 2008; 56(1): 27-34.
24. Antoniadou A; Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am.* 2007; 21: 1055–1090.
25. Lyman GH, Abella E, Pettengell R . Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hemgy.* 2014; 90(3): 190-9.
26. cordonnier c, buzyn a, leverger g et al. epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *clin infect dis.* 2003; 36: 149–158
27. klára piukovics, gabriella terhes et al. evaluation of bloodstream infections during chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with malignant hematological diseases: *Eur J Microbiol Immunol.* 2015;5(3):199-204

ANEXO 1. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Los que suscribimos, manifestamos nuestro compromiso de no utilizar con ningún fin los datos personales o cualquier información a terceros que revele la identidad de los casos tratados en este proyecto.

En el caso de posibles publicaciones con fines académicos, estas se podrán realizar previa autorización escrita del comité de investigación y el comité de ética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

Asimismo, asumimos la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida.

Dr. Antonio de Jesús Cervantes Mendoza

Dra. Liz Jovanna Martínez Navarro

León, Gto.; México a 26 de septiembre de 2016

ANEXO 2. TABLAS

Tabla1. Patrones e susceptibilidad de bacilos gramnegativos

Antibiótico	<i>Escherichia coli</i> n=19; (%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=6(%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=5(%)	<i>Pseudomonas tsutzeri</i> n=1(%)	<i>Acinetobacter lwoflii</i> n=2(%)	<i>Acinetobacter baumannii</i> n=1(%)	<i>Enterobacter cloacae</i> n=1(%)	<i>Stenotrophomonas matophilia</i> n=1(%)	<i>Serratia marscecens</i> n=1(%)
Cefalosporinas^a	6 (32)	4(67)	4(80)	1(100)	2(100)	0	0	0	0
Quinolonas	5 (26)	4(67)	5(100)	1(100)	2(100)	0	0	1(100)	1(100)
TMP/SMX^b	5 (26)	4(67)	5(100)	0	2(100)	0	0	1(100)	-
Pip/Tazo^c	9 (47)	4(67)	5(100)	1(100)	2(100)	0	0	-	-
Carbapenemicos	19 (100)	6(100)	4(80)	1(100)	2(100)	0	1(100)	-	-
Aminoglucósidos	18 (95)	6(100)	5(100)	1(100)	2(100)	0	0	-	-

a. Cefepime y Ceftazidima.

b. Trimetropim/Sulfametoxazol

c. Piperacilina/Tazobactam

Tabla 2. Patrones de susceptibilidad de cocos grampositivos

Antibiótico	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> n=4(%)	<i>Staphylococcus aureus</i> n=3(%)	<i>Enterococcus faecalis</i> n=4(%)	<i>Enterococcus faecium</i> n=1(%)	<i>Streptococcus del grupo viridans</i> n=1(%)	<i>Streptococcus mitis</i> n=1(%)
Oxacilina	0(0)	2 (67)	-	-	1(100)	1(100)
Vancomicina	4(100)	3(100)	4(100)	1(100)	1(100)	1(100)
Ampicilina	-	-	2(50)	0(0)	1(100)	1(100)
Penicilina	-	-	-	-	1(100)	1(100)
Cefalosporinas	-	-	-	-	1(100)	1(100)

Tabla 3. Distribución de microorganismos aislados

MICROORGANISMOS AISLADOS		
Microorganismo	Distribución global	Distribución por grupo microbiológico
<u>Bacilos gramnegativos</u>	64%	
Escherichia coli	33%	51%
Klebsiella pneumoniae	10%	16%
Pseudomonas stutzeri	2%	3%
Pseudomonas aeruginosa	9%	14%
Acinetobacter baumannii	2%	3%
Acinetobacter lwoflii	3%	5%
Stenotrophomonas maltophilia	2%	3%
Enterobacter cloacae	2%	3%
Serratia marcescens	2%	3%
<u>Cocos grampositivos</u>	24%	
Enterococcus faecalis	7%	29%
Enterococcus faecium	2%	7%
Staphylococcus aureus	5%	21%
Staphylococcus coagulasa neg.	7%	29%
Streptococcus viridans	2%	7%
Streptococcus mitis	2%	7%
<u>Levaduras</u>	5%	
Candida no albicans	5%	100%
<u>Otros microorganismos</u>	7%	
Moraxella catarrhalis	3%	50%
Listeria monocytogenes	2%	25%
Corynebacterium	2%	25%

ANEXO 3. GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de neoplasias hematológicas

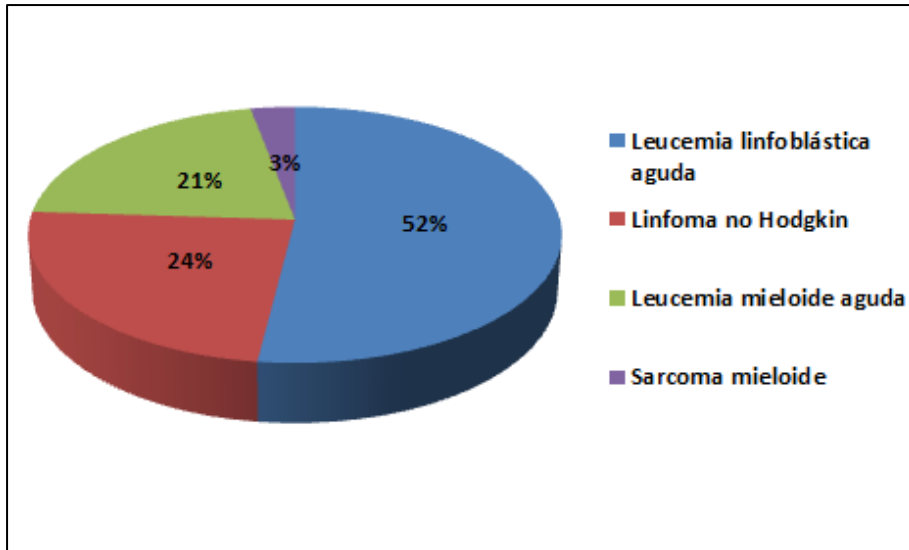
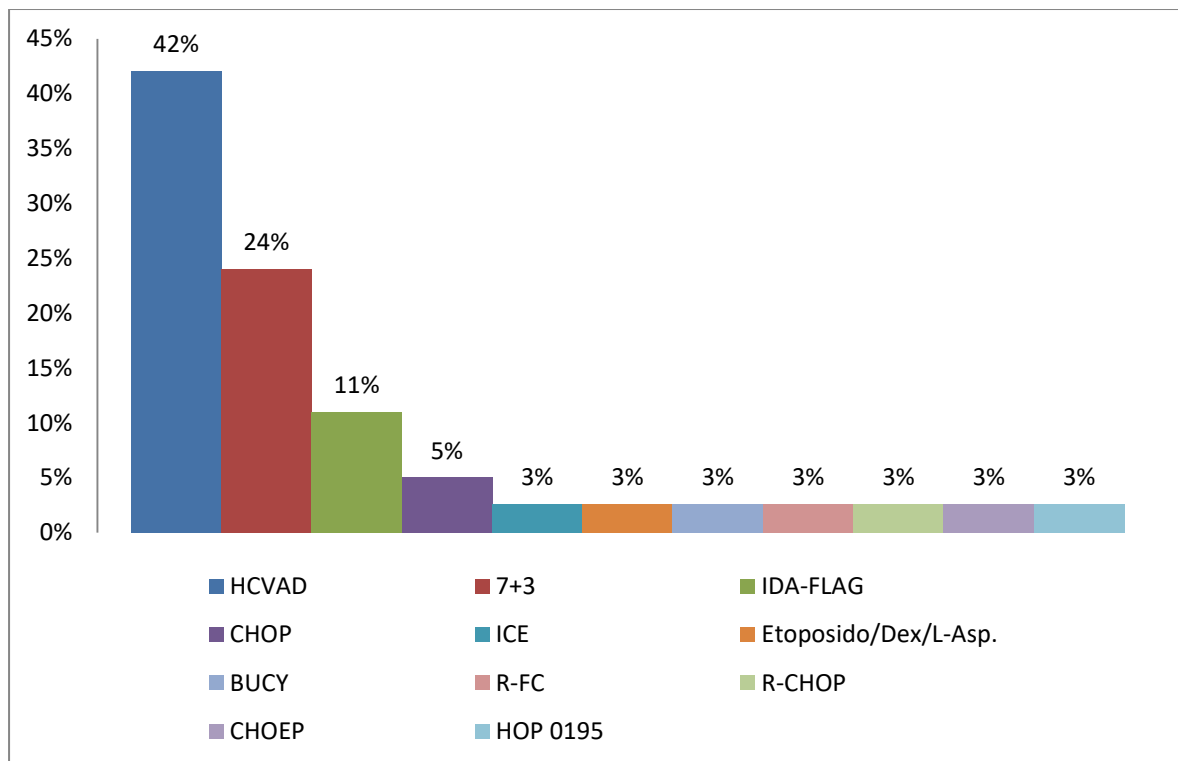


Gráfico 2. Distribución de quimioterapias administradas a pacientes con neutropenia febril.



HCVAD: Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona. **7+3:** Daunorrubicina y Citarabina. **IDA-FLAG:** Fludarabina, Citarabina, Filgrastim, Idaurubicina. **CHOP:** Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona. **ICE:** Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido. **BuCy:** Busulfán, Ciclofosfamida. **R-FC:** Rituximab, Fludarabina, Etopósido. **R-CHOP:** Rituximab, Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona. **CHOEP:** Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Etopósido, Prednisona. **HOP 0195:** Prednisona, Vincristina, Doxorubicina, Metotrexate, Ciclofosfamida, Arabinosido de citosina, Mercaptopurina.

Gráfico 3. Origen de episodios de bacteremia

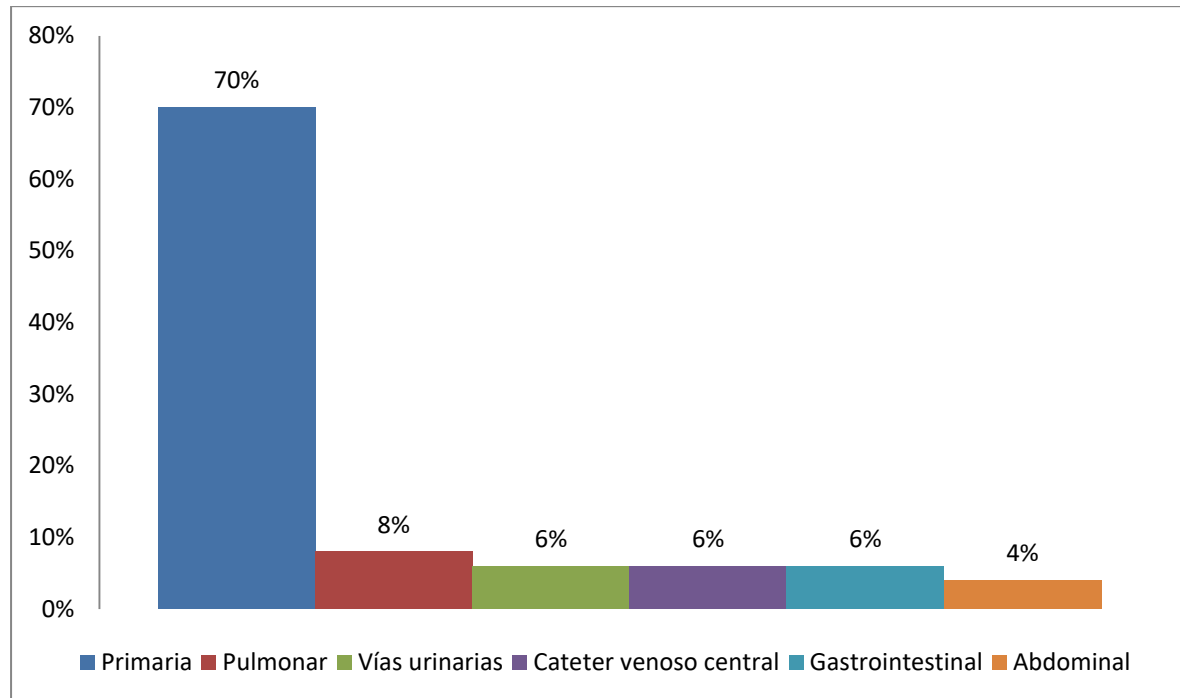


Gráfico 4. Distribución de aislamientos por grupo microbiológico.

