



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

**INCIDENCIA DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN
PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA: DR.BOSCO MARTIN MCNALLY GUILLÉN

DR. VICTOR ITAÍ URBALEJO CENICEROS

DIRECTOR DE TESIS

MEDICO HEMATOLOGO



CD.MX.

2018



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.

INDICE:

| | |
|-------------------------------------|----|
| I. MARCO TEÓRICO | 3 |
| 1) DEFINICIÓN Y CLASIFICACION..... | 3 |
| 2) HISTORIA..... | 3 |
| 3) EVALUACION DE RIESGO..... | 3 |
| 4) EPIDEMIOLOGIA..... | 5 |
| 6) FISIOPATOLOGIA..... | 6 |
| 5) PRESENTACIÓN CLINICA..... | 7 |
| 6) DIAGNÓSTICO..... | 8 |
| 7) PREVENCIÓN..... | 14 |
| 8)TRATAMIENTO..... | 14 |
| II. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA | 21 |
| III. JUSTIFICACIÓN..... | 22 |
| IV. OBJETIVOS | 23 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 24 |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 24 |
| V. MATERIAL Y METODOS..... | 24 |
| A. DISEÑO DEL EXPERIMENTO..... | 24 |
| B. UNIDAD DE OBSERVACIÓN..... | 24 |
| C. UNIVERSO DE TRABAJO | 24 |
| D. CALCULO DE LA MUESTRA..... | 24 |
| E. VARIABLES..... | 24 |
| F. ESTRATEGIA DE TRABAJO..... | 27 |
| G. CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 27 |
| H. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 27 |
| VI. ANALISIS ESTADISTICO..... | 27 |
| VII. RESULTADOS..... | 28 |
| VIII. DISCUSIÓN..... | 44 |
| XI. BIBLIOGRAFIA..... | 46 |

1. Definición:

Clasificación y definiciones de neutropenia:

Fiebre: la fiebre en pacientes neutropénicos se define como una temperatura oral única de $\geq 38,3$ ° C (101 ° F) o una temperatura de $\geq 38,0$ ° C (100,4 ° F) sostenida durante un período de una hora(1)

Neutropenia:

Se define como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) 1000 células / μL , y la neutropenia profunda se define como un ANC, 500 células / μL o un ANC que se espera que disminuya a, 500 células / μL dentro de 48 horas. (8) Al menos un 10-20% de los pacientes con conteos de neutrófilos menos de 100 células / μL desarrollarán una infección del torrente sanguíneo. (9) El riesgo de infección clínicamente importante aumenta a medida que el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 500 células / ml y es mayor en aquellos con una duración prolongada de neutropenia (> 7 días).(1)

2. Historia

La asociación entre neutropenia e infección fue establecida en los años 60 por Gerald Bodey y colaboradores, que observaron, en pacientes con leucemia aguda, que la incidencia de infección mostraba una relación directa con el número de neutrófilos circulantes: alcanzaba el 53% cuando el recuento de neutrófilos era menor de 100/ μL y disminuía hasta el 20% entre 500 y 1000 neutrófilos / μL . La frecuencia de infección dependía, no solo de la intensidad de la neutropenia, sino también de su duración: todos los episodios con recuento inferior a 100/ μL y una duración igual o superior a 3 semanas se acompañaron de infección. Por último, la recuperación de la neutropenia resultó clave en la evolución de los pacientes: la mortalidad de las infecciones graves llegaba al 72% en aquellos casos con neutropenia muy grave mantenida más de una semana, frente al 30% de los que alcanzaban más de 1.000 neutrófilos/ μL en ese tiempo⁸. Estos datos, corroborados en múltiples estudios posteriores (5,6) demostraron que la neutropenia febril era una compañera indeseable, pero inseparable de la quimioterapia.

3. Evaluación de riesgos y Clasificación

El objetivo inicial de la evaluación clínica es evaluar el riesgo de complicaciones mayores. Esto controlará el enfoque de la terapia que puede ser ambulatoria o la necesidad de ingreso hospitalario y antibióticos intravenosos.

Los pacientes de bajo riesgo se definen como aquellos que se espera que sean neutropénicos (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] <500 células / μL) durante ≤ 7 días y aquellos que no presenten comorbilidades ni evidencias de disfunción hepática o renal significativa. La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia para tumores sólidos se consideran de bajo riesgo.

Se espera que los pacientes de alto riesgo sean neutropénicos (ANC <500 células / μL) durante > 7 días. Los pacientes con fiebre neutropénica que

tienen comorbilidades continuas o evidencia de disfunción renal o hepática significativa también se consideran de alto riesgo, independientemente de la duración de la neutropenia. ⁽¹⁾

Una alternativa al uso de los criterios clínicos descritos anteriormente es utilizar el índice de riesgo de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en el Cáncer (MASCC), que es una herramienta validada para medir el riesgo de complicaciones médicas relacionadas con la fiebre neutropénica, este puntaje ha demostrado ser una mejor herramienta que el índice de Talcott mostrando menor tasa de clasificación (30 vs. 59%) y una mejor sensibilidad (71% vs 30%), con una mejor predicción de pacientes con bajo riesgo de complicaciones (63 vs 26%). ⁽⁷⁾

El Grupo de Trabajo de Atención de Apoyo de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha desarrollado recientemente una herramienta de pronóstico, el "índice clínico de neutropenia febril estable" (CISNE) que puede clasificar mejor a los pacientes con FN que parecen ser estables en el momento del diagnóstico. El puntaje CISNE consta de seis predictores: Eastern Cooperative Group Performance Status ≥ 2 (+2 puntos), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (+1 punto), enfermedad cardiovascular (+1 punto), mucositis, Criterios de terminología común para eventos adversos v4.0 grado ≥ 2 (+ 1 punto), monocitos $< 200 / \text{mm}^3$ (+1 punto), e inducido por el estrés hiperglicemia (+2 puntos). Un límite de ≥ 3 identifica a las personas de alto riesgo. ⁽⁸⁾ Este puntaje del índice ha demostrado ser superior al puntaje del mascc al discriminar el riesgo de complicaciones graves en pacientes de cáncer adultos aparentemente estables.

Otro índice de riesgo que ha captado la atención últimamente es el rápido órgano secuencial Evaluación de fracaso (qSOFA) Esta puntuación clínica asigna un punto para cada una de las siguientes variables: frecuencia respiratoria $\geq 22 / \text{min}$, cambio de mentalidad y presión arterial sistólica $\leq 100 \text{ mmHg}$. Además, se adoptaron dos o más puntos como criterio para evaluar la sepsis. Sin embargo, ha demostrado valores predictivos pobres para la sepsis y la mortalidad a los 28 días, pero es un buen predictor de la admisión a la UCI en pacientes neutropénicos. ⁽⁹⁾

| Escala Cisne | 0 puntos | 1 punto | 2 puntos |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|----------|
| ECOG | <2 | -- | ≥ 2 |
| Hiperglicemia inducida por estres | No | -- | Si |
| EPOC | No | Si | --- |
| Historia de enfermedad cardiovascular | No | Si | --- |
| Mucositis Grado ≥ 2 según NCI | No | Si | --- |
| Monocitos | $\geq 200 / \mu\text{L}$ | $< 200 / \mu\text{L}$ | --- |

| Interpretación | | | |
|----------------|---------------------|--------------------------|--|
| Cisne | Categoría de Riesgo | Riesgo de complicaciones | Recomendaciones |
| 0 | I (Bajo) | 1.1% | Considerar alta con antibioticoterapia oral, después de consultar con el oncólogo |
| 1-2 | II(Intermedio) | 6.2% | Usar el juicio clínico con respecto a la admisión. Considerar consultar al oncólogo. |
| ≥3 | III(Alto) | 36% | Ingresa para mayor investigación y toma de cultivos. |

4.Epidemiología

Se identifica una fuente infecciosa en aproximadamente el 20 al 30 por ciento de los episodios neutropénicos febriles (1). A menudo, la única evidencia de infección es la bacteriemia, que se documenta en 10 a 25 por ciento de los pacientes. Aproximadamente el 80 por ciento de las infecciones identificadas se cree que provienen de la flora endógena del paciente. ⁽¹¹⁾

Patógenos bacterianos

Las infecciones por agentes gram-positivos(AGP) suponen el 60-70% de las bacteriemias monomicrobianas. Las más frecuentes (20-50%) son las causadas por estafilococos coagulasa-negativo (SCN) (*S. epidermidis*, *S. hominis* y *S. haemolyticus*)(12-14), organismos de baja virulencia, que sólo excepcionalmente producen infecciones fatales. Son la causa principal de las infecciones asociadas a catéter. En cambio, *Staphylococcus aureus*, segundo grampositivo en frecuencia (10-30%)(12-14), causa una considerable morbi-mortalidad. Los estreptococos del grupo viridans (*S. mitis*, *S. sanguis* y *S. salivarius*), componentes habituales de la microflora de la boca, suponen un 3-41% del total, de aislamientos de AGP en pacientes con neutropenia febril, fundamentalmente en aquellos que han recibido quimioterapia con citarabina a dosis altas. Son infecciones potencialmente muy graves, con una mortalidad del 10% (13,14). Los enterococos (5-15% de aislamientos) aparecen generalmente en el contexto de infecciones polimicrobianas e infecciones intraabdominales⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Infecciones fúngicas

Se estima que la incidencia de infección fúngica probada o probable en adultos con neoplasias hematológicas es del 3-4,6%, y hasta del 12% en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA)(38,39). Actualmente, son más frecuentes las infecciones por hongos filamentosos (2,3-3%) que por levaduras (0,5-1, 65%). *Aspergillus* spp, supone el 90% de los aislamientos de hongos filamentosos; afecta fundamentalmente al pulmón y con menos frecuencia a los senos paranasales y al sistema nervioso central (SNC). *Candida* spp. es la levadura más frecuente y, sobre todo, se aísla en mucosas y en hemocultivos. En los últimos 15-20 años, las mucormicosis y otras infecciones por otros hongos filamentosos han ido aumentando, aunque siguen siendo infrecuentes. La mortalidad de las infecciones fúngicas es muy elevada.

Infecciones virales

Las infecciones virales son comunes en paciente con neutropenia de alto riesgo pero pueden ser prevenidas efectivamente con profilaxis .

La mayoría de las infecciones por herpes simplex 1 y 2 son debido a reactivación de infecciones latentes en pacientes cero positivos. La probabilidad de reactivación depende de la intensidad del régimen de quimioterapia. La reactivación ocurre en 2/3 de los pacientes con leucemia aguda mieloide que reciben terapia de inducción y en aquellos que recibirán trasplante de células hematopoyéticas y que no reciben profilaxis.⁽¹⁷⁾

Infecciones causadas por virus respiratorios cada vez son más frecuentes entre ellos se han reportado: el virus de influenza , el virus sincitial respiratorio , el virus de parainfluenza , adenovirus y el metapneumovirus.

5.Fisiopatología

Los factores que contribuyen a la patogénesis de fiebre y neutropenia:

- El efecto directo de la quimioterapia sobre el sistema inmunológico y la barrera mucosa.
- Deficiencias inmunológicas en el paciente asociadas a malignidad.⁽¹⁾

La mucositis inducida por la quimioterapia ocurre en todo el sistema alimentario, y se cree que la siembra del torrente sanguíneo de la flora endógena en el tracto gastrointestinal causa la mayoría de los episodios de fiebre neutropénica. La obstrucción de los canales linfáticos, el tracto biliar y / o los sistemas bronquiales, gastrointestinales o urinarios por tumor (es) o como resultado de procedimientos quirúrgicos también son causas comunes de infección.

Los defectos inmunes relacionados con trastornos hematológicos subyacentes, además de los efectos inmunosupresores de la quimioterapia, también colocan a

los pacientes en mayor riesgo de infección. En un estudio, los pacientes que desarrollaron infección grave o murieron tuvieron una disminución significativa de la actividad fagocítica de los neutrófilos en comparación con aquellos con solo una infección leve, lo que sugiere que los neutrófilos podrían preactivarse y tener una función reducida antes del inicio de la quimioterapia. Además, la administración de quimioterapia no solo disminuye el número de neutrófilos sino que también produce defectos quimiotácticos y fagocíticos.

El riesgo de tipos específicos de infecciones está influenciado por la naturaleza de la malignidad subyacente y sus déficits inmunitarios humorales o celulares asociados ⁽¹⁸⁾:

- La producción anormal de anticuerpos o la eliminación de complejos inmunes en el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica y los pacientes esplenectomizados (incluida la asplenia funcional) aumentan el riesgo de sepsis por microorganismos encapsulados, incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, así como de *Capnocytophaga canimorsus* y *Babesia* spp.
- Los defectos de las células T asociados con el linfoma tienen como resultado un mayor riesgo de infección con patógenos intracelulares, como *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp, *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis*. Los pacientes con leucemia linfocítica aguda, tumores del sistema nervioso central y otros pacientes con cáncer que reciben altas dosis de glucocorticoides tienen un mayor riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*).

6. Presentación Clínica

Anamnesis

Se debe interrogar al paciente sobre la aparición de síntomas nuevos que orienten a focalidad infecciosa y sobre si se ha iniciado antibioterapia (incluida la profilaxis) con anterioridad. Es necesario averiguar si ha habido otras infecciones o colonizaciones en las semanas previas. También es relevante averiguar si se ha agudizado alguna de las patologías crónicas del paciente y si los síntomas pudieran ser debidos a una causa de fiebre no infecciosa como embolia pulmonar o fiebre medicamentosa. Resulta conveniente identificar a los pacientes que presentan alguna de las variables definitorias de neutropenia de alto riesgo (tabla1). Como regla general, se consideran pacientes de bajo riesgo aquellos con tumores sólidos y neutropenia inferior a 7 días. Por el contrario, muchos pacientes hematológicos o con comorbilidad significativa desarrollan neutropenia de alto riesgo. En caso de fiebre persistente o recurrente se debe intensificar la búsqueda de un foco infeccioso. Para ello, se deben repetir los hemocultivos y los cultivos de otros tipos de muestra y descartar íleo por *C. difficile*. Los pacientes y sus familias

deben ser instruidos para referir en el servicio de urgencias los días transcurridos desde el último ciclo de quimioterapia porque esto puede permitir averiguar si el paciente está en riesgo de presentar neutropenia profunda.¹⁹

Pacientes con neutropenia febril con riesgo elevado de complicaciones graves

| |
|--|
| Neutropenia (500 células / mcl) > 7 días duración |
| Comorbilidad |
| Inestabilidad hemodinámica |
| Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución o causa diarrea severa |
| Síntomas gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, náuseas y vómitos o diarrea |
| Cambios en el estado neurológico o mental |
| Infección del catéter intravascular, especialmente infección del túnel del catéter |
| Nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia |
| Enfermedad pulmonar crónica subyacente |
| Infección compleja en el momento de la presentación |
| Alemtuzumab en los últimos dos meses |
| Fiebre nosocomial |
| Neoplasia en progresión |
| Niveles de GOT/GPT > 5 veces los valores normales o aclaramiento de creatinina < 30 ml/min |
| MASCC < 21 |
| Adaptada de Freifeld AG, et al ¹ |

Exploración física

Es necesario hacer un examen físico completo y diario con especial interés en las localizaciones más relacionadas con la infección (piel, catéter, orofaringe, etc.). En la piel y mucosas hay que descartar rash, vesículas, úlceras o nódulos que pudieran orientar a infección vírica, bacteriana o fúngica. Del mismo modo, la aparición de eritema cerca, en el trayecto o puerta de entrada de un catéter debería sugerir infección del mismo. Hay que descartar la presencia de crepitantes o hipofonesis en la auscultación pulmonar y detectar signos de insuficiencia respiratoria. La presencia de dolor a la palpación abdominal podría sugerir enterocolitis necrotizante o infección por Clostridium difficile. La inspección perianal permitiría descubrir celulitis o abscesos.

7.Diagnostico:

La rapidez del diagnóstico etiológico y el tratamiento mejora el pronóstico. Se demostró la reducción de la mortalidad en neutropénicos con bacteriemia y otras infecciones graves cuando los tratamientos empíricos y dirigidos fueron precoces y apropiados. Es por ello que la evaluación inicial y secuencial debe ser exhaustiva y rápida. La neutropenia febril debe ser considerada una emergencia infectológica y el tratamiento empírico inicial (TEI) debe iniciarse inmediatamente luego de la evaluación inicial, no debe demorarse más de 1 hora. Evaluación inicial de pacientes neutropénicos febriles

En la evaluación inicial de todo paciente neutropénico febril se valorará el riesgo individual de desarrollar complicaciones y la mortalidad debida a infección.

Se realizará un examen físico minucioso y diario, buscando los sitios potenciales de infección (catéter venoso central [CVC], piel y partes blandas -incluyendo uñas y lecho subungueal-, área perineal y perianal, aparato respiratorio, fauces, encías, faringe, puntos sinusales y abdomen) e intentando identificar el foco clínico y los microorganismos causales.

En la anamnesis se buscará jerarquizar los factores mencionados en los puntos 1 y 2 de estas consideraciones básicas.

La rutina de laboratorio debe incluir un hemograma con recuento diferencial de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, electrolitos, bilirrubina, enzimas hepáticas, urea y creatinina. Las mediciones de la saturación de oxígeno y del estado ácido-base se realizarán si fuese clínicamente necesario. Los estudios de laboratorio deberán repetirse al menos cada 48-72 h mientras el paciente se encuentra bajo tratamiento antibiótico.

Evaluación microbiológica

La toma de muestras para microbiología debe realizarse sin demoras durante el examen clínico o inmediatamente luego de completarlo, a efectos de comenzar precozmente con el TEI.

Es indispensable para llegar al diagnóstico certero realizar de manera correcta la recolección, el transporte y la conservación de las muestras hasta su procesamiento en el laboratorio de microbiología. En función del microorganismo hacia donde se dirige la sospecha y el material de que se trate, se seleccionará la técnica que se utilizará ⁽²⁰⁾.

La identificación del agente causal en el menor tiempo posible permitirá ajustar la terapia inicial.

Para los estudios bacteriológicos, el método de elección es el cultivo en medios adecuados bajo las condiciones de incubación apropiadas, lo que permitirá el aislamiento y la identificación fenotípica, al igual que el estudio de la sensibilidad a los antibióticos.

El tiempo promedio desde la toma de la muestra hasta el informe del antibiograma se estima entre 48 y 72 horas, y depende de los requerimientos nutricionales y la velocidad de crecimiento bacteriano. No obstante, a partir de un examen directo del material original o de los caldos de hemo-cultivo (HC) (coloración de Gram o examen en fresco), en muchos casos puede obtenerse información valiosa como para poder orientar la antibioticoterapia inicial.

En la última década comenzaron a utilizarse numerosos instrumentos que permiten realizar la identificación de bacterias y levaduras en tiempos significativamente menores, entre ellos cabe mencionar Vitek 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia), MicroScan (MicroScan Systems. INC., Renton, EE.UU.) y Phoenix (Becton Dickinson, Franklin Lakes, EE.UU.). Estos instrumentos realizan estudios de identificación y sensibilidad a partir de un cultivo monomicrobiano, obteniéndose los resultados en 6 a 18 horas.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos en los que se utilizó la espectrometría de masas (MALDI-TOF) para la identificación de bacterias y levaduras. Esta es una opción rápida que se puede emplear a partir de las colonias aisladas en cultivos o del sedimento de una alícuota centrifugada de un caldo de hemocultivo positivo. Además es un método económico y tiene excelente correlación cuando se lo compara con los resultados obtenidos por métodos moleculares²¹.

A nivel global se encuentra en fase de investigación su utilidad para detectar patrones, resistencia, factores de virulencia y producción de toxinas.

Detección y amplificación de ácidos nucleicos en muestras de sangre entera, de las botellas de hemocultivo y de otras muestras biológicas

Debido a las limitaciones de los métodos fenotípicos y las dificultades que se presentan con bacterias de difícil desarrollo, los métodos moleculares aparecen como complementarios e incluso de referencia. Los ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que están dirigidos a detectar patógenos fúngicos o bacterianos lo hacen a través de la amplificación de las regiones 16S, 23S ARNr, 28S ARNr y gen ITS presentes en bacterias y hongos. En la taxonomía bacteriana, el análisis de la secuencia genética del ARNr 16S es la herramienta más utilizada. La PCR también se utiliza para la detección de SARM, de genes *vanA* y *vanB* y de *Clostridium difficile*, entre otros, en muestras clínicas como hemocultivos e hisopados. En términos de tiempo mejoran la detección, en horas o días, pero la mayoría de las veces presentan dificultades técnicas, como la utilización de métodos no estandarizados de extracción del ácido nucleico, la detección de especies potencialmente consideradas contaminantes como estafilococos coagulasa negativos (ECN) o la falta de identificación de otras bacterias u hongos no comprendidos en el equipo de detección.

Algunos estudios parecerían demostrar alguna utilidad (siempre en combinación con HC) en la detección de hongos, sobre todo en casos de fiebre persistente y sospecha de IFI. El Multiplex Real-Time Light Cyclor SeptiFast System (Roche) y la plataforma de Multiplex Tandem PCR (MT-PCR System AusDiagnostics) han demostrado mejorar la identificación de *Candida* spp. y de *Aspergillus* spp. respecto de los HC en pacientes con neutropenia febril. Además, estos métodos disminuyen el tiempo de detección de 24 h a 2,2 días²².

La PCR en tiempo real para el diagnóstico y seguimiento de IFI es una técnica aún no validada que se encuentran en fase experimental, con resultados promisorios.

A pesar de que algunos resultados parecen alentadores, ningún estudio controlado y aleatorizado ha demostrado ser capaz de mejorar la evolución y el pronóstico de los pacientes con neutropenia febril y no sustituyen al método de referencia, que continúan siendo los HC²².

Se recomienda realizar los estudios que se mencionan a continuación.

Muestras de sangre

Hemocultivos y cultivos transcatéter

Se recomienda tomar HC de una vena periférica y simultáneamente, si el paciente tuviera colocado un CVC, HC a través de cada lumen del catéter (*set* de HC = HC periférico + HC transcatéter). La extracción se debe realizar con técnica aséptica, utilizando para la antisepsia de la piel alcohol al 70 % y luego solución de clorhexidina, para evitar la contaminación por bacterias que colonizan la piel y pueden conducir a un diagnóstico erróneo.

El volumen de sangre es crucial para diagnosticar infecciones del torrente sanguíneo y las botellas de los sistemas automatizados pueden contener un volumen de hasta 10 ml. Para mejorar el rendimiento en pacientes adultos, se recomienda la toma de tres *sets* en lugar de dos, ya que se incrementa el rédito diagnóstico de un 80-90 % a un 96-99 % de obtener al microorganismo causal. En pacientes pediátricos, el volumen de sangre dependerá del peso corporal.

Se ha especulado con la alternativa de la extracción únicamente de HC transcatéter en casos en los que la extracción de grandes volúmenes de sangre resulta dificultosa. Si bien es una estrategia posible en esos casos problemáticos, no debería ser una práctica habitual, ya que no permitirá descartar la infección asociada a catéter (IAC).

En los casos en que el catéter sea removible, se podrá arribar al diagnóstico de IAC mediante el cultivo simultáneo de la punta del catéter con un HC acompañante.

Si no se dispone de métodos automatizados y hubiera sospecha de hongos filamentosos, en especial *Fusarium* spp., deberían solicitarse HC por lisis-centrifugación. El fundamento del método es lisar con saponina las células sanguíneas, lo que aumenta la recuperación de microorganismos intracelulares. Este método es útil no solo para la detección de fungemias, sino también de micobacteriemias, *Bartonella* spp. y *Brucella* spp.

Con los equipos automatizados de HC se detecta desarrollo dentro de las 2 a 48 horas, lo cual depende del inóculo y de la velocidad de crecimiento del microorganismo. Para el diagnóstico bacteriológico se realizará la coloración de Gram y el subcultivo en los medios adecuados, y se obtendrá el resultado final del antibiograma en 48 horas adicionales. Este tiempo puede reducirse significativamente realizando las pruebas de sensibilidad a los antibióticos directamente del frasco de HC, de acuerdo al tipo de microorganismos que se observen en la coloración de Gram. Del mismo modo, se pueden realizar algunas pruebas bioquímicas directamente del frasco de HC, las que pueden permitir la identificación presuntiva temprana del microorganismo (por ej.: coagulasa en 2 h). Los HC se repetirán siempre que exista recaída febril luego de la defervescencia o se produzca un cambio clínico que haga sospechar un nuevo episodio de infección.

Antígeno galactomanano (GM) (Platelia Roche en suero)

Este deberá formar parte de la evaluación inicial en aquellos pacientes definidos como de alto riesgo de desarrollar IFI, con determinaciones dos veces por semana

con el objetivo de crear una curva que permita predecir y anticipar la infección fúngica y guiar al profesional en la toma de decisión para el tratamiento adecuado.

Muestras de orina

Urocultivo

A pesar de que los pacientes neutropénicos pueden presentar sedimentos urinarios sin leucocituria, la ausencia de factores de riesgo o síntomas urinarios en este grupo hacen que la bacteriuria sea un evento inusual.

El urocultivo se solicitará solo ante la presencia de síntomas urinarios, sedimento urinario anormal o cuando el paciente tuviera colocados dispositivos urinarios (sonda vesical, talla vesical, catéter doble J).

Antígeno urinario de neumococo

No se ha documentado la utilidad de esta determinación en huéspedes neutropénicos febriles. Esto se fundamenta en su prolongada eliminación urinaria y la posibilidad de seguir detectándolo luego de 1 mes hasta en un 52 % de las veces y luego de 4 meses, en porcentajes menores¹.

La detección de GM

Aun si se sospecha el compromiso urinario por el hongo, no aporta nada adicional con respecto a la detección en suero.

Materia fecal

Determinación de toxinas de *Clostridium difficile*

Si el paciente se presentara con diarrea o dolor abdominal.

Parasitológico seriado

Si hubiera riesgo de parasitosis endémicas (procedencia de área endémica o reciente viaje con exposición real).

Coprocultivo

El cultivo de patógenos bacterianos comunes tiene escaso valor, por lo que su utilidad es limitada. No obstante, en casos de diarrea persistente es importante descartar *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp., que pueden producir bacteriemias en este tipo de pacientes.

Piel

Se realizará punción, *punch* biópsicos o escarificación, según corresponda, de las lesiones cutáneas sospechosas o nuevas para estudio microbiológico de gérmenes comunes, micobacterias y hongos, como así también para examen citológico.

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Se realizará solamente ante la sospecha de meningitis.

La detección de GM, aun si se sospecha compromiso de sistema nervioso central (SNC) por el hongo, no aporta nada adicional con respecto a la detección en suero.

Muestras respiratorias

Hisopado de cavidad oral

Si hubiera odinofagia.

Espustos

Si el paciente presentara tos productiva. Podrán ser de utilidad si se consigue obtener muestras representativas. Se jerarquizará el aislamiento de un patógeno único (monomicrobiano) y siempre deberá ser correlacionado con el cuadro clínico. También pueden aportar datos epidemiológicos acerca de colonizaciones.

Hisopado nasofaríngeo con panel para virus respiratorios

Human respiratory syncytial virus (RSV), Human influenza-virus A and B, Human parainfluenzavirus (HPIV 1, 2 y 3), Human adenovirus y PCR para virus influenza A H1N1, si presentaran síntomas de infección respiratoria aguda.

Lavado broncoalveolar (LBA)

Se recomienda ante la presencia de infiltrados pulmonares (IP) en escenarios donde la etiología no sea predecible: IP sin respuesta al TEI o IP nuevos que aparecen intra-TEI, IP difusos o nodulares, IP en pacientes con neutropenias o internaciones prolongadas; también frente a aquellos pacientes que recibieron tratamientos con corticoides en altas dosis o terapias antilinfocitarias, y cuando se sospeche la presencia de microorganismos multirresistentes.

El LBA mejora la detección de microorganismos no identificados por otros métodos en un 23 a 27 % de las veces e induce a modificaciones en las decisiones terapéuticas entre el 38,4 y el 55 % de las veces, posibilitando un tratamiento dirigido que redunde en disminución de la mortalidad con escasas complicaciones.

Las muestras obtenidas de LBA se pueden procesar para detección de virus respiratorios por inmunofluorescencia o PCR y para identificación de GM para diagnóstico de IFI pulmonar. En este caso, se ha visto que utilizando valores de punto de corte superiores se obtiene mejoría en la especificidad y el valor predictivo positivo, conservando una buena sensibilidad.

Marcadores séricos de inflamación-biomarcadores: procalcitonina-interleuquinas 6-8 y proteína C reactiva

Numerosos estudios buscaron demostrar la utilidad de estos marcadores en la evaluación del paciente neutropénico febril con cáncer. Su naturaleza no específica, los diferentes puntos de corte utilizados en los distintos estudios y la controversia que existe acerca de la capacidad de producción de estos marcadores de inflamación durante los episodios de neutropenia, fundamentalmente de la procalcitonina (PCT), hacen que los resultados sean inconsistentes para ser recomendados como parte de la evaluación de los pacientes con neutropenia febril. No deberían usarse de rutina ni guiar decisiones terapéuticas.

8.Prevencción:

Las estrategias efectivas de prevención de infecciones para pacientes neutropénicos de bajo riesgo se han centrado en los patógenos más comunes que causan las infecciones, incluidas bacterias piógenas, virus y hongos. El riesgo de desarrollar un síndrome de fiebre neutropénica y experimentar complicaciones graves debe evaluarse en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas, teniendo en cuenta factores relacionados con el paciente, relacionados con la enfermedad y relacionados con el tratamiento.

Vacunación

Las vacunas con microorganismos vivos atenuados como rotavirus, triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola) y varicela están contraindicadas durante la quimioterapia (21).

Los pacientes con tumores sólidos activos y aquellos en tratamiento con quimioterapia deben recibir anualmente la vacuna antigripal. Se recomienda que los pacientes sean vacunados frente al neumococo según las pautas establecidas para enfermos inmunodeprimidos. Dependiendo de las características antes comentadas (tipo de quimioterapia, duración de ésta, situación clínica del paciente), es aconsejable emplear una dosis de recuerdo de la vacuna antitetánica y antidiftérica. Los pacientes que no hayan sido vacunados contra la tos ferina se recomienda utilizar la vacuna difteri tétanos- tos ferina acelular (DTPa). Asimismo, hay que considerar la vacunación de VPH, las del meningococo y las de VHA, siempre que haya indicación específica. La administración de la vacuna frente a VHB debe ser valorada en aquellos pacientes no inmunizados, tras evaluar su situación serológica y clínica. Los pacientes deben recibir las vacunas indicadas antes de comenzar la quimioterapia. En el caso de vacunas inactivadas, se recomienda su administración al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento (salvo la vacuna antigripal, que se administrará anualmente, incluso durante el tratamiento con quimioterapia), mientras que las vacunas vivas atenuadas deben ser empleadas al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento.

9.Tratamiento:

Tratamiento empírico inicial en pacientes adultos de alto riesgo:

La neutropenia ha sido reconocida por décadas como el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. El paciente neutropénico debe recibir rápidamente un tratamiento antibiótico empírico cuando comienza con fiebre. El mismo principio es aplicable a los pacientes neutropénicos afebriles con síntomas o signos de infección¹.

El retraso en el tratamiento antimicrobiano en aquellos pacientes que presentan una infección grave se asocia a una elevada mortalidad. Esta mortalidad puede evitarse con una terapia empírica precoz²⁵.

Este principio se fundamenta en la rápida progresión de la infección que pueden presentar estos pacientes, y en la imposibilidad de distinguir en forma confiable los pacientes que presentan infecciones bacterianas de aquellos que presentan fiebre de otro origen, ya que en la actualidad no contamos con pruebas rápidas, sensibles y específicas que permitan hacer un diagnóstico diferencial de las causas de fiebre.

A partir de estudios vinculados con neutropenia y fiebre en pacientes con cáncer, se ha comunicado una mortalidad que va del 5 % al 37,5 %, con aumento de la cifra en proporción directa con el número de comorbilidades, complicaciones y necesidad de admisión en la unidad de cuidados intensivos.²⁵

Como ya se mencionó, en la práctica clínica se utilizan definiciones de neutropenia y fiebre consensuadas previamente, a partir de las cuales se toma la decisión clínica de iniciar un tratamiento antibiótico empírico.

Consideraciones generales

- No existe ningún régimen antibiótico que pueda recomendarse para ser aplicado en forma inequívoca en todos los pacientes neutropénicos febriles.
- A pesar de que se dispone de numerosos estudios clínicos realizados desde los años setenta, los resultados no son comparables debido a la falta de uniformidad en las definiciones y a las variaciones en los patrones de resistencia bacteriana a lo largo de los años y en los criterios de evaluación de respuesta.
- Si bien hay consenso en que existen varios regímenes antimicrobianos efectivos y seguros para el tratamiento de los episodios de neutropenia y fiebre, la selección cuidadosa de los antimicrobianos sobre la base de los patrones microbiológicos locales puede optimizar la eficacia manteniendo la seguridad y minimizando los costos. Esta decisión, tomada a partir de la microbiología local, es la más importante a la hora de seleccionar un esquema empírico inicial y sus modificaciones posteriores²⁶.
- La selección del esquema antimicrobiano debe considerar los focos clínicos de infección.

Tabla 1 Hallazgos clínicos y microbiológicos y selección de antimicrobianos

| Hallazgo clínico | Microorganismos de sospecha | Alternativas antibióticas |
|---|---|---|
| Dolor abdominal | BGN y anaerobios. <i>C. difficile</i> (realizar test diagnóstico en materia fecal) Raramente <i>Candida spp.</i> | Piperacilina-tazobactama, imipenem y meropenem tienen actividad antianaeróbica. Si se utiliza cefepima, agregar metronidazol IV. Ante sospecha o diagnóstico de <i>C. difficile</i> , metronidazol oral (evaluar gravedad) |
| Infección perianal | BGN y anaerobios | Utilizar esquema con actividad antianaeróbica (idem anterior) |
| Diarrea | <i>C. difficile</i> (realizar test diagnóstico en materia fecal) | Metronidazol oral (evaluar gravedad) |
| Neumonía (se consideran neumonías asociadas al cuidado de la salud) | <i>Neumococo</i> , BGN Microorganismos atípicos <i>P. jirovecii</i> SARM | Esquemas convencionales (excepto ceftacídima) Considerar agregar macrólidos o fluoroquinolonas Considerar agregar TMS Considerar agregado de vancomicina según forma clínica (ver texto) y epidemiología local |
| Nuevo infiltrado, imagen pulmonar sin recuperación de PMHN | Infecciones fúngicas, microorganismos multirresistentes, etiología no infecciosa | Procedimiento diagnóstico. Agregado de antifúngicos. Considerar cambio de esquema antimicrobiano de acuerdo a cuadro clínico y patrones de resistencia antimicrobiana locales |
| Celulitis, infecciones de herida, infección asociada a catéter | CGP | Vancomicina |
| Sinusitis inicial | Gérmes comunes | Cubierto por el TEI |
| Sinusitis tardía/antecedente de neutropenia prolongada/lesiones necróticas en paladar o nariz | Infección fúngica | TC Consulta con ORL para toma de muestras y tratamiento quirúrgico Agregado de antifúngicos |
| Dolor retroesternal (esofagitis) | <i>Candida spp.</i> , HSV-1, -2 y raramente HHV-8 | Fluconazol (si no recibe profilaxis) Aciclovir Ante la falta de mejoría en 48-72 h, realizar procedimiento diagnóstico |
| Hemocultivos positivos para BGN | Enterobacterias, <i>Pseudomonas spp.</i> , en algunos centros: no fermentadores | β -lactámicos o carbapenem más aminoglucósido o ciprofloxacina. La segunda droga puede ser suspendida de acuerdo a tipificación, sensibilidad y evolución clínica. Considerar esquemas dirigidos a multirresistentes de acuerdo a exposición previa y patrones locales de resistencia |
| Hemocultivos positivos para CGP | ECN SARM Enterococo | Agregar vancomicina o linezolid de acuerdo a exposición previa y patrones locales de resistencia |

Factores que deben considerarse en la selección de un tratamiento inicial

Los factores que intervienen en la elección del tratamiento antibiótico inicial se detallan a continuación¹:

- Valoración del riesgo individual de infección grave o de evolución desfavorable.
- Sitio corporal probable o documentado de infección.
- Patógenos potenciales locales más frecuentes, incluyendo microorganismos de difícil tratamiento.
- Patrones de sensibilidad de los patógenos locales.
- Actividad antimicrobiana específica de los antibióticos (ATB).
- Evidencia de inestabilidad clínica (ej.: hipotensión arterial, disfunción orgánica).
- Tratamiento ATB previo (incluyendo profilaxis antibiótica).
- Presencia de disfunciones orgánicas preexistentes.

Elección de la estrategia terapéutica

Es específica de cada centro, y se deben considerar varios aspectos:

- Características de la población de pacientes del centro: tumores sólidos, oncohematología, trasplante de células hematopoyéticas progenitoras
- Análisis de patrones microbiológicos locales: prevalencia de microorganismos, patrones de resistencia
- Experiencia institucional e individual
- Costos
- Antecedentes de alergia a los ATB.

Monoterapia

Numerosos estudios demuestran que no existen diferencias significativas de mortalidad y falla terapéutica entre la monoterapia y el tratamiento combinado con aminoglucósidos para el tratamiento empírico de neutropenia y fiebre (NF) en casos no complicados, aun con bacteriemia documentada

Drogas recomendadas para monoterapia:

- Cefepima 2 g cada 8 – 12 h
- Imipénem 0.5g cada 6 h
- Meropenem 1g cada 8 h
- Piperacilina/ Tazobactam 4,5 g cada 6 h

Tratamiento combinado con aminoglucósidos

Se señalan a continuación las posibles ventajas del tratamiento combinados.

Actividad sinérgica potencial frente a ciertos bacilos gram negativos (BGN), aun con resistencia. El uso empírico de la combinación de aminoglucósidos y un β -lactámico en los pacientes con sospecha de BGN resistentes es recomendada por la *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL) con nivel de evidencia CIII .

- Los aminoglucósidos activos son fuertemente bactericidas, aunque esta propiedad no se ha demostrado en los pacientes neutropénicos febriles.

Desventajas

1. Falta de evidencia suficiente a favor o en contra de la combinación para garantizar una mejor sobrevida frente a monoterapia en bacteriemias complicadas (elevada resistencia antimicrobiana, bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*).

2. Nefrotoxicidad/ototoxicidad de los aminoglucósidos Factores para considerar a favor de su elección:

- Patrones microbiológicos locales (prevalencia/resistencia).
- Tratamiento antibiótico previo.
- Infecciones complicadas, incluyendo neumonía y enterocolitis neutropénico
- Severidad de la infección evidenciada por hipotensión o *shock*.

A pesar de no haber suficiente evidencia del impacto sobre la mortalidad con el uso de esquemas de tratamiento antimicrobiano combinado, la emergencia de bacilos gram negativos multirresistentes ha hecho reconsiderar el uso de la terapia combinada en ciertos contextos clínicos y epidemiológicos, con el fin de lograr un esquema antibiótico de mejor actividad antimicrobiana hasta contar con la bacteriología y evolución clínica del paciente.

Si se elige el uso de terapia combinada empírica, se deberá considerar la suspensión del aminoglucósido ante la ausencia de documentación de BGN de difícil tratamiento. No es necesario mantener el aminoglucósido en las bacteriemias no complicadas por enterobacterias .

Opciones de tratamiento combinado

| | | |
|--|--------------------------|-----|
| Aminoglucósido ^a + | piperacilina/tazobactama | (A) |
| Aminoglucósido ^a + | cefepima | (A) |
| Aminoglucósido ^a + | imipenem | (A) |
| Aminoglucósido ^a + | meropenem | (A) |
| Ciprofloxacina ^b + piperacilina/tazobactama | | |

^a Tanto la amikacina como la gentamicina deben ser utilizadas en una dosis única diaria- ^b No puede ser utilizada si el paciente ha recibido profilaxis con fluoroquinolonas(A).

Indicaciones de vancomicina en el tratamiento empírico

La administración de vancomicina en el tratamiento empírico inicial (o su adición posterior) debe limitarse a indicaciones específicas para disminuir el riesgo de emergencia de bacterias resistentes, especialmente enterococo y *Staphylococcus aureus*.

El agregado de vancomicina no ha demostrado influir en la duración de la fiebre ni la mortalidad global en pacientes con neutropenia y fiebre²⁷.

En instituciones con alta frecuencia de infecciones por grupo estreptococos viridans (GEV), la vancomicina puede incorporarse en el tratamiento inicial en algunos pacientes de alto riesgo, pero debe ser discontinuada a las 24-48 horas si no hay documentación microbiológica. En pacientes con infecciones por GEV, la mortalidad puede ser mayor si el paciente no recibe inicialmente vancomicina, debido a que 10 a 25 % de los aislamientos tienen sensibilidad disminuida a la penicilina²⁸ (CIM = 0,12 µg/ml).

Cabe aclarar que con cefepima, piperacilina/tazobactama y carbapenems se logra una excelente cobertura frente a GEV. Esto permitiría, en ausencia de hipotensión o distrés respiratorio, evitar el uso de vancomicina ante la sospecha de bacteriemia debida a GEV. El uso de vancomicina empírica en el paciente con sospecha de sepsis o con síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a GEV quedaría limitado a instituciones con documentación de GEV resistente por CIM a penicilina y cefalosporinas de tercera generación, ya que el trabajo que muestra mayor sobrevida con el uso de vancomicina incluye, en su mayoría, esquemas empíricos iniciales con ceftacidima²⁹.

Indicaciones de vancomicina

- Infección grave asociada a catéter venoso central (CVC) clínicamente aparente (ej.: catéter malfunctionante, infección de trayecto subcutáneo, escalofríos o fiebre luego de uso del catéter), o infección de piel y partes blandas.
- Hipotensión o *shock* séptico en ausencia de identificación de un patógeno.
- Neumonía grave documentada por hipoxia o infiltrados pulmonares extensos, o si se sospecha *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).
- Colonización previa por SARM.
- Identificación de CGP en hemocultivos.

Existe menor peso de evidencia disponible en relación con el uso de teicoplanina.

*Reevaluar a las 48-72 h la continuidad del tratamiento con vancomicina.
Considerar su suspensión si no se identifica un patógeno gram positivo resistente.*

II.Planteamiento del problema

El periodo de Fiebre y neutropenia(FN) es una complicación secundaria al uso de quimioterapia y es una de las emergencias oncológicas más frecuentes . La mayoría de las infecciones son leves y, por lo tanto, las guías clínicas no recomiendan un tratamiento en el hospital en todos los casos. Sin embargo, estos pacientes pueden tener una estabilidad aparente secundario a la falta de respuesta inflamatoria debido a la inmunosupresión que interfiere con los signos y síntomas de la sepsis. La tasa de complicaciones mayores en el contexto de la FN es aproximadamente del 25% al 30%, y la mortalidad es tan alta como del 11% en algunos grupos de pacientes.

En pacientes neutropénicos, la mayoría de las infecciones son endógenas, causadas por microorganismos que causan infección después de colonizar la piel o el tracto digestivo. El espectro de bacterias aisladas ha variado: cuando se establecieron las primeras pautas empíricas de antibioticoterapia, los bacilos gramnegativos fueron los más frecuentes, pero recientemente los cocos gram positivos (GPC) predominan en la mayoría de los estudios en países desarrollados. En algunos países de América Latina, sin embargo, las BGN causan más del 80% de la bacteriemia.

Si bien se tiene un mayor conocimiento y arsenal terapéutico para el tratamiento de la NF, las complicaciones infecciosas continúan siendo causa de muerte en pacientes con enfermedades hematooncológicas. Estos pacientes están sometidos a un mayor riesgo de reactivación de ciertas infecciones, así como a un riesgo aumentado de padecer infecciones relacionadas con las manipulaciones a las que son sometidos, tales como la colocación de catéteres venosos, urinarios o intervenciones quirúrgicas. Por todo lo antes mencionados es oportuno hacer un adecuado diagnóstico del riesgo de estos pacientes que nos guie hacia el manejo correcto de este grupo de pacientes.

El periodo de fiebre y neutropenia es un estado con alto riesgo de morbimortalidad en el paciente sin embargo no se ha reportado la incidencia en nuestra población.

En este estudio se decidió describir ¿Cuál es la incidencia de fiebre y neutropenia en pacientes hematológicos tratados en el Instituto Nacional de cancerología?

III. Justificación:

El propósito de este estudio fue evaluar por clínica y estudios de laboratorio el diagnóstico de fiebre y neutropenia en una cohorte de pacientes atendidos en el servicio de atención inmediata del Instituto Nacional de Cancerología.

Debido a que la fiebre y neutropenia secundario a quimioterapia en pacientes hematológicos tiene un alto índice de morbi-mortalidad es oportuno realizar un diagnóstico y manejo adecuado de estos pacientes para disminuir las complicaciones sépticas y los gastos intrahospitalarios.

Se evaluaron múltiples escalas pronósticas como el MASCC, CISNE y QUICKSOFA para mejorar la evaluación de riesgo también se evaluaron la eficacia de cada uno de los esquemas antibióticos valorando cuál de ellos estuvo asociado a menor mortalidad.

IV.Objetivos:

Objetivo principal:

1. Conocer la Incidencia de fiebre y neutropenia en pacientes con neoplasias hematológicas en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos secundarios:

1. Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes con fiebre y neutropenia en el Instituto Nacional de Cancerología.
2. Evaluar el rendimiento de las diferentes escalas pronosticas.
3. Determinar cuáles son los agentes infecciosos aislados más frecuentemente en los pacientes con fiebre y neutropenia.

V. Material y Método:

Es un proyecto retrospectivo de todos los pacientes con neoplasias hematológicas y con diagnóstico de fiebre y neutropenia secundario a quimioterapia atendidos en el servicio de atención inmediata del Instituto Nacional de Cancerología de enero del 2015 hasta Enero del 2017 se corroboró el diagnóstico mediante la revisión de expediente.

a) Diseño del Experimento: es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

b) Unidad de Observación: población atendida en atención inmediata con diagnóstico de fiebre y neutropenia del Instituto Nacional de Cancerología.

c) Universo de Trabajo: el universo de trabajo son 71 pacientes de 21 a 79 años de edad sometidos a cirugía cardíaca y bomba de circulación extracorpórea.

d) Cálculo de la muestra: No fue necesario realizar un cálculo de la muestra debido a que se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo.

e) Variables:

- Edad: tiempo que una persona o ser ha vivido desde su nacimiento. El indicador son los años cumplidos. Tipo de variable cuantitativa, nivel de medición de razón (años).
- Sexo: condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los organismos. El indicador es masculino y femenino. Tipo de variable: cualitativa; unidad de medición: masculino o femenino.
- Neutropenia: es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos:
 - I. Leve (1.000-1.500/ μ L)
 - II. Moderado (500-1.000/ μ L)
 - III. Grave (< 500/ μ L)

Neutropenia Cuenta absoluta de neutrófilos <1500 células/microL.

- Neutropenia grave: Cuenta absoluta de neutrófilos <500 células/microL.
- Neutropenia profunda: Cuenta absoluta de neutrófilos <100 células micro/L
- Bacteriemias: paciente con fiebre, hipotermia o distermia con hemocultivo positivo.

- Caracterización del Riesgo: Determinación de Grupos de Alto y Bajo Riesgo en pacientes con Neutropenia Febril según manifestaciones clínicas y de laboratorio.

Alto Riesgo:

Previsión de la Neutropenia > 7 días.

Neutrófilos < 100 mm³. o monocitos < 100 mm³.

Foco clínico de infección.

Comorbilidad asociada.

Bacteriemia.

Exámenes Complementarios:

Neutropenia Grave (< 100 mm³) y

Plaquetopenia < 50 000 mm³. PCR > 9 mg/dL.

Otros Factores.

Bajo Riesgo:

Neutrófilos > o = 100 mm³. O monocitos > o = 100 mm³.

Duración de Neutropenia < 7 días.

Sin infección de catéter.

Rx torác, Pruebas de Función

Hepática y Renal normales.

Neoplasia en remisión.

T: < 39 °C

Sin alteraciones neurológicas.

Sin comorbilidad.

< 60 años.

- Mucositis: Presencia de lesiones eritematosas o ulceradas en la mucosa oral. Se ha clasificado en función de su gravedad de acuerdo a la escala clínica propuesta por el National Cancer Institute (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAR versión 3.0):

Grado 1: eritema de la mucosa

Grado 2: presencia de ulceraciones parcheadas o pseudomembranas

Grado 3: ulceraciones o pseudomembranas confluentes con sangrado ante traumatismos menores

Grado 4: necrosis tisular con sangrado espontáneo y/o amenazante para la vida.

Las mucositis grados 3 y 4 se han considerado infección grave, independientemente de que hubiera aislamiento microbiológico o no, de acuerdo a lo establecido en estudios previos con objetivo similar.

Tratamiento recibido: Esquema Terapéutico utilizado para remisión de cuadro de Neutropenia Febril.

Diagnóstico hematológico (cualitativa nominal): Diagnóstico hematológico por el cual fue ingresado al INCan, confirmado por histología, morfología celular o inmunohistoquímica, y para el cual se encuentra recibiendo tratamiento. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Esquema de quimioterapia: Régimen de medicamentos antineoplásicos administrados, de acuerdo al diagnóstico oncológico.

Neoplasia Hematológica: son un grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad. Pueden afectar sangre periférica, medula ósea y ganglios linfáticos.

f. ESTRATEGIA DEL TRABAJO

Se realizará un proyecto retrospectivo de Junio del 2015 a Junio del 2017 de todos los pacientes atendido en atención inmediata del Instituto Nacional de Cancerología con el diagnóstico de fiebre y neutropenia se utilizó un instrumento de recolección de datos.

Construimos una base de datos en SPSS para ingresar los datos demográficos, resultados de estudios, donde se incluyeron edad, sexo , diagnostico , antecedente de atención en urgencias , escalas pronosticas como el MASCC , CISNE , Quicksofa y SOFA. También se incluyeron tipo de terapia antibiótica utilizada, complicaciones que presento durante su atención, días de hospitalización y pronostico que tuvo el paciente.

g. Criterios de Inclusión

- Pacientes con fiebre mayor a 37.8°C y neutropenia asociada a quimioterapia por debajo de 1,500 neutrófilos , atendidos en atención inmediata del Instituto Nacional de Cancerología .

h. Criterios de Exclusión

- Paciente que presentaron neutropenia no asociada a quimioterapia como neutropenia secundaria a enfermedades neoplásicas, neutropenia secundaria a enfermedades virales (HIV , Hepatitis , influenza ,) .
- Paciente con neutropenia secundaria a enfermedades reumatológicas y a fármacos que no fuesen quimioterapia como anticonvulsivantes y antibióticos.

VI. Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas utilizando el paquete de bases de datos SPSS.

VII.Resultados

Se realizó la búsqueda de casos en los expedientes clínicos de los pacientes con Neoplasias hematológicas y diagnóstico de fiebre y neutropenia atendidos en el servicio de atención inmediata en el Instituto Nacional de Cancerología del periodo de Junio del 2015 a Junio del 2017. Se recabaron un total de 71 pacientes de los cuales 42(59.2%) eran de sexo masculino y 29(40.8%) de sexo femenino . El grupo de edad que predominó fue el de 18-39 años con 35 (49.3%) pacientes, un 52.1% de los pacientes presentaron un ECOG >2. De las neoplasias hematológicas predominó las pacientes diagnosticadas con Leucemia agudas con 60.6% de los pacientes. Un 70.4% de los pacientes ya habían presentado una visita previa a urgencias, un 15 % de los tenían alguna comorbilidad siendo la más frecuente Diabetes Mellitus tipo 2 en un 53.3% (Cuadro 2) .

El esquema de quimioterapia que más se asoció a Neutropenia Febril fue el HYPERCVAD en un 25.4 % de los pacientes siguiendo el R-CHOP con un 6% y luego los inhibidores de tirosin kinasa , el HIDAC y el RICE con un 5% .

Hasta en un 39% de los pacientes no se logró identificar la causa de fiebre y neutropenia, los micro-organismos mayormente aislados fueron los bacilos gram negativos en un 13 % , siguiendo los cocos gram-positivos en un 6% de los bacilos gram negativos el que tuvo mayor aislamiento fue E.Coli en un 7% de las cuales un 2 % presentaron BLEE(Beta-lactamasas de espectro extendido) , la segunda con mayor aislamiento fue Pseudomonas Aeruginosa en un 3% (Cuadro 5) . Los esquemas de antimicrobianos que mayormente se ocuparon fueron Ceftazidima + Amikacina en un 39% de los casos seguido por monoterapia con Pieracilina / Tazobactam en un 12 % y Meropenem en un 12 % . Un 40.8% de los pacientes presentaron falla a la primera línea de tratamiento antibiótico (Cuadro 3) . En un 23% de los pacientes no se logró identificar ningún sitio de infección, el principal sitio de infección identificado fue el gastrointestinal en un 18% de los casos seguido por el pulmonar en un 12 % de los casos.

Un 5.6 % de los pacientes fue ingresado al servicio de Unidad de cuidados intensivos, del total de pacientes ingresados un 5% fallecieron en los primeros 30 días de hospitalización, con relación a las escalas pronósticas el quicksofa identificó un 7% de los pacientes como alto riesgo, la escala pronóstica SOFA clasificó al 88.7% de los pacientes con una mortalidad menor del 10% y identificó un 5% de los pacientes con una mortalidad del >40% (Ver cuadro 7)

Un total de 50.7% de los pacientes iniciaron el tratamiento antibiótico en la primera hora de estancia en atención inmediata, un 31 % de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de 1-5 días y un 42.2 % de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de 6-10 días. (Ver cuadro 8) .El 64.8% de los paciente fueron

clasificados en un nivel socioeconómico 1 y un 26.8% en un socioeconómico 2 (ver cuadro 8).

Un 59.2 % de los pacientes presentaron niveles mayores de 10g/dl de hemoglobina , un 59.2 % de los pacientes presentaron un conteo de neutrófilos <100 y un 25.3% de los pacientes presentaron conteos entre 100-500 de neutrófilos , en el conteo de plaquetas el rango que predominó fue entre 10,000-50,000 abarcando al 49.4% de los pacientes , hasta un 73.3% de los pacientes presentaron fiebre entre 38-39 °C centígrados , un 39.4 % de los pacientes tuvo datos de síndrome anémico y un 2.8% de los pacientes presentaron datos de falla renal aguda , un 70.4% de los pacientes presentaron algún dato de sangrado asociado a trombocitopenia . (ver cuadro 9)

Datos clínicos, patológicos y respuesta al tratamiento Cuadro 1

| CARACTERÍSTICAS | NÚMERO | PORCENTAJES |
|--|---------------|--------------------|
| Sexo | | |
| • Masculino | 42 | 59.2 |
| • Femenino | 29 | 40.8 |
| Edad | | |
| • 18-39 | 35 | 49.3 |
| • 40-59 | 24 | 33.8 |
| • >60 | 12 | |
| ECOG>2 | 37 | 52.1 |
| Tipo de Tumor Hematológico | | |
| Leucemia | 43 | 60.6 |
| Linfoma | 38 | 39.4 |
| Visita previa a Urgencia | | |
| Si | 51 | 70.4 |
| No | 20 | 28.2 |
| Quimioterapia | | |
| Si | 67 | 94.4 |
| No | 4 | 5.6 |
| Línea de tratamiento | | |
| ≤1 | 47 | 66.2 |
| ≥2 | 24 | 33.8 |
| Presencia de Comorbilidades | | |
| Si | 15 | 21.1 |
| No | 55 | 77.5 |
| Estadio de la enfermedad oncológica | | |
| Activa | 57 | 80.3 |
| Progresión | 14 | 19.7 |
| Tipo de quimioterapia | | |
| • BFM | 4 | 5.6 |
| • HIDAC | 5 | 7 |
| • HCVAD | 18 | 25.4 |
| • TKI | 5 | 7 |
| • R-CHOP | 6 | 8.5 |
| • RICE | 5 | 7 |
| • Otros | 28 | 39.5 |

Comorbilidades. Cuadro 2

| COMORBILIDADES | Frecuencia | Porcentaje válido |
|-----------------------|------------|-------------------|
| DM2 | 8 | 53.3 |
| EPOC | 2 | 13.3 |
| Hipotiroidismo | 1 | 6.7 |
| HTA | 1 | 6.7 |
| DM2+Hipotiroidismo | 1 | 6.7 |
| EPOC+ hipotiroidismo | 1 | 6.7 |
| DM2+HTA | 1 | 6.7 |
| Total | 15 | 100.0 |

Datos Microbiológicos y antibióticoterapia. Cuadro 3.

| CARACTERÍSTICAS | NÚMERO | PORCENTAJES |
|---------------------------------|---------------|--------------------|
| Tipo de Bacteria | | |
| NO SE IDENTIFICO | 39 | 54.9 |
| BGN | 13 | 18.3 |
| CGP | 6 | 8.5 |
| Hongo | 2 | 2.8 |
| BGP | 1 | 1.4 |
| Virus | 5 | 7.0 |
| Mycobacterium | 1 | 1.4 |
| BGN+CGP | 3 | 4.2 |
| Parásitos | 1 | 1.4 |
| 1ra Línea de antibiótico | | |
| Ceftazidima/amikacina | 39 | 54.9 |
| Piperacilina/tazobactam | 19 | 26.8 |
| Meropenem | 12 | 16.9 |
| Levofloxacino | 1 | 1.4 |
| Falla al Tratamiento | | |
| Si | 29 | 40.8 |
| No | 42 | 59.2 |

Cuadro 4. Sitio de infección

| Sitio de Infección | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------|------------|------------|
| Pulmón | 12 | 16.9 |
| Gastrointestinal | 18 | 25.4 |
| Urinario | 2 | 2.8 |
| Tejidos blandos | 5 | 7.0 |
| SNC | 1 | 1.4 |
| CVC | 6 | 8.5 |
| Pulmón/gastro | 1 | 1.4 |
| Gastro/CVC | 1 | 1.4 |
| Sistema respiratorio alto | 2 | 2.8 |
| Sin sitio | 23 | 32.4 |

Cuadro 5. Resultado de cultivos bacterianos

| Bacteria | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| No se identifico | 39 | 54.9 |
| E Coli+S aureus | 1 | 1.4 |
| Candida | 2 | 2.8 |
| Clostridium difficile | 1 | 1.4 |
| E coli Blee | 2 | 2.8 |
| E coli sensible | 5 | 7.0 |
| E coli cloacae | 1 | 1.4 |
| Influenza | 5 | 7.0 |
| Klebsiella P BLEE | 1 | 1.4 |
| Mycobacterium | 1 | 1.4 |
| Pseudomona A sensible | 3 | 4.2 |
| Pseudomona a MDR | 1 | 1.4 |
| S aureus | 1 | 1.4 |
| S.epidermidis oxa sensible | 3 | 4.2 |
| S.epidermidis oxa resistente | 1 | 1.4 |
| salmonella | 1 | 1.4 |
| Aspergilosis | 1 | 1.4 |
| E.coli sensible +clostridium | 1 | 1.4 |
| Ascaris | 1 | 1.4 |
| Total | 71 | 100.0 |

Cuadro 6. Tipo de bacteria

| Tipo de bacteria | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|------------|
| NO SE IDENTIFICO | 39 | 54.9 |
| BGN | 13 | 18.3 |
| CGP | 6 | 8.5 |
| Hongo | 2 | 2.8 |
| BGP | 1 | 1.4 |
| Virus | 5 | 7.0 |
| Mycobacterium | 1 | 1.4 |
| BGN+CGP | 3 | 4.2 |
| Parásitos | 1 | 1.4 |
| Total | 71 | 100.0 |

Cuadro 7 . ESCALAS PRONOSTICAS Y DESTINO DE LOS PACIENTES

| CARACTERÍSTICAS | NÚMERO | PORCENTAJES |
|-----------------------------|--------|-------------|
| Destino | | |
| HOSPITALIZACIÓN | 67 | 94.4 |
| UCI | 4 | 5.6 |
| Quick/SOFA | | |
| Bajo riesgo | 66 | 93.0 |
| Alto riesgo | 5 | 7.0 |
| ESCALA MASCC | | |
| Bajo riesgo | 16 | 22.5 |
| Alto riesgo | 55 | 77.5 |
| MORTALIDAD/SOFA* | | |
| <10% | 63 | 88.7 |
| 15-20% | 4 | 5.6 |
| 40-50% | 2 | 2.8 |
| 50-60% | 1 | 1.4 |
| >80% | 1 | 1.4 |
| Mortalidad a 30 días | | |
| Si | 5 | 7.0 |
| NO | 66 | 93.0 |
| Estatus actual | | |
| Muerto | 25 | 35.2 |
| Vivo | 46 | 64.8 |

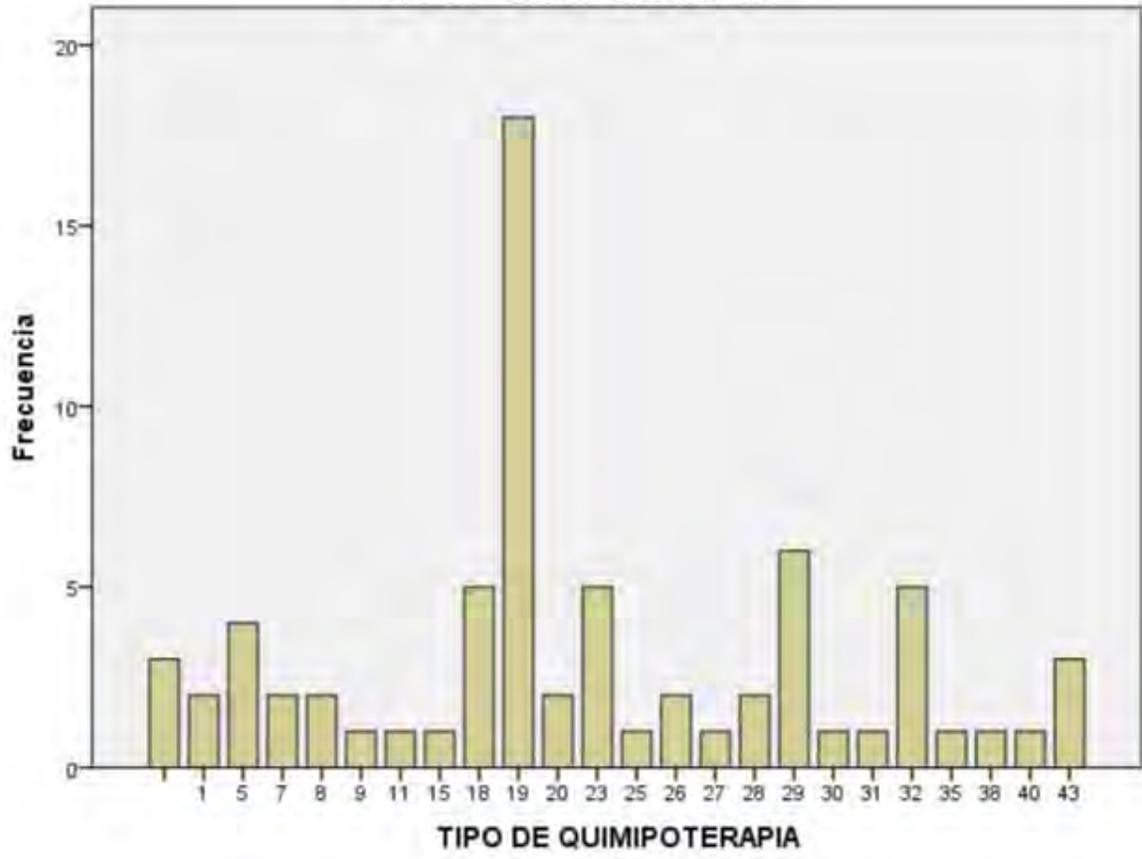
Cuadro 8 . Inicio de antibiótico terapia, Mortalidad y días de estancias hospitalaria.

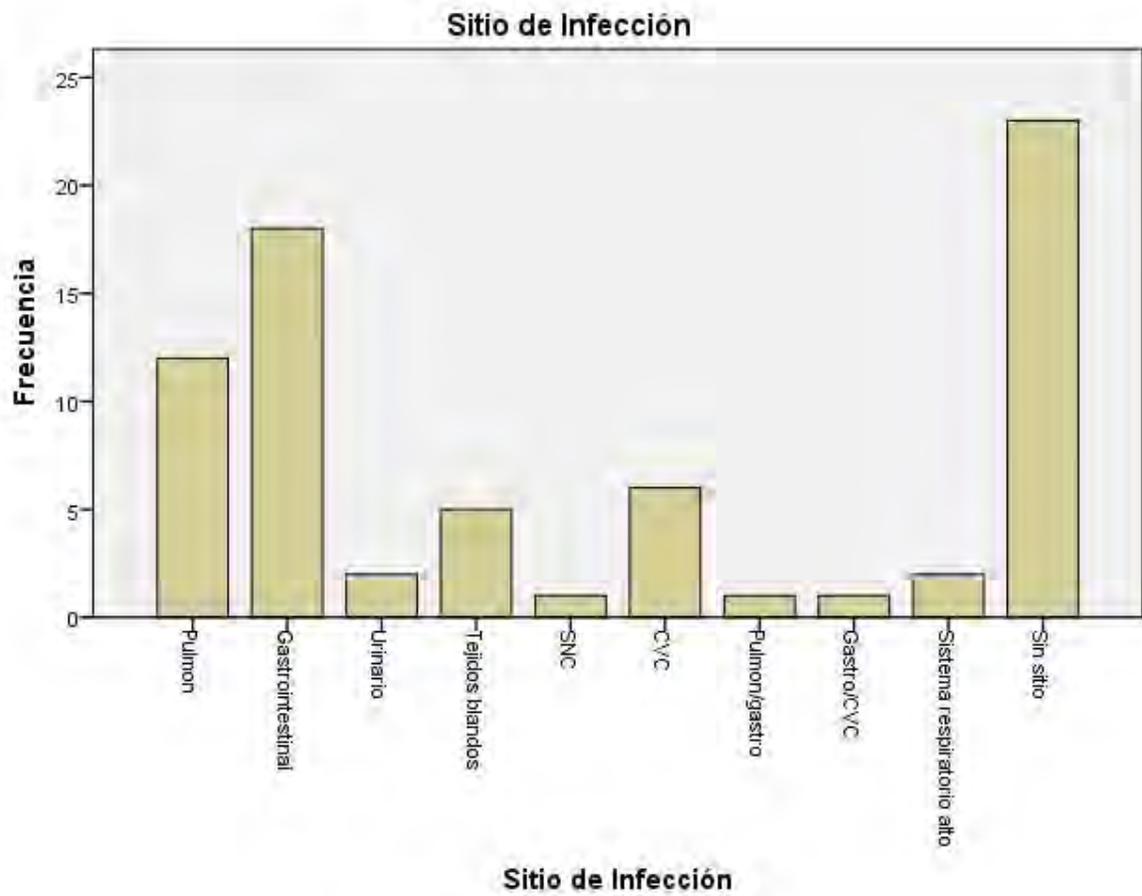
| CARACTERÍSTICAS | NÚMERO | PORCENTAJES |
|-----------------------------------|---------------|--------------------|
| HORA DE INICIO AB | | |
| <1h | 36 | 50.7 |
| 2-3 h | 19 | 26.8 |
| 3-6 h | 16 | 22.5 |
| ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA | | |
| 1-5 días | 22 | 31 |
| 6-10 días | 30 | 42.2 |
| 11-15 días | 10 | 14.2 |
| 16-20 días | 5 | 7.1 |
| >20 días | 4 | 5.5 |
| Nivel Socioeconómico | | |
| 1 | 46 | 64.8 |
| 2 | 19 | 26.8 |
| 3 | 5 | 7.0 |
| 5 | 1 | 1.4 |

Cuadro 9 . Datos de laboratorio y complicaciones clínicas

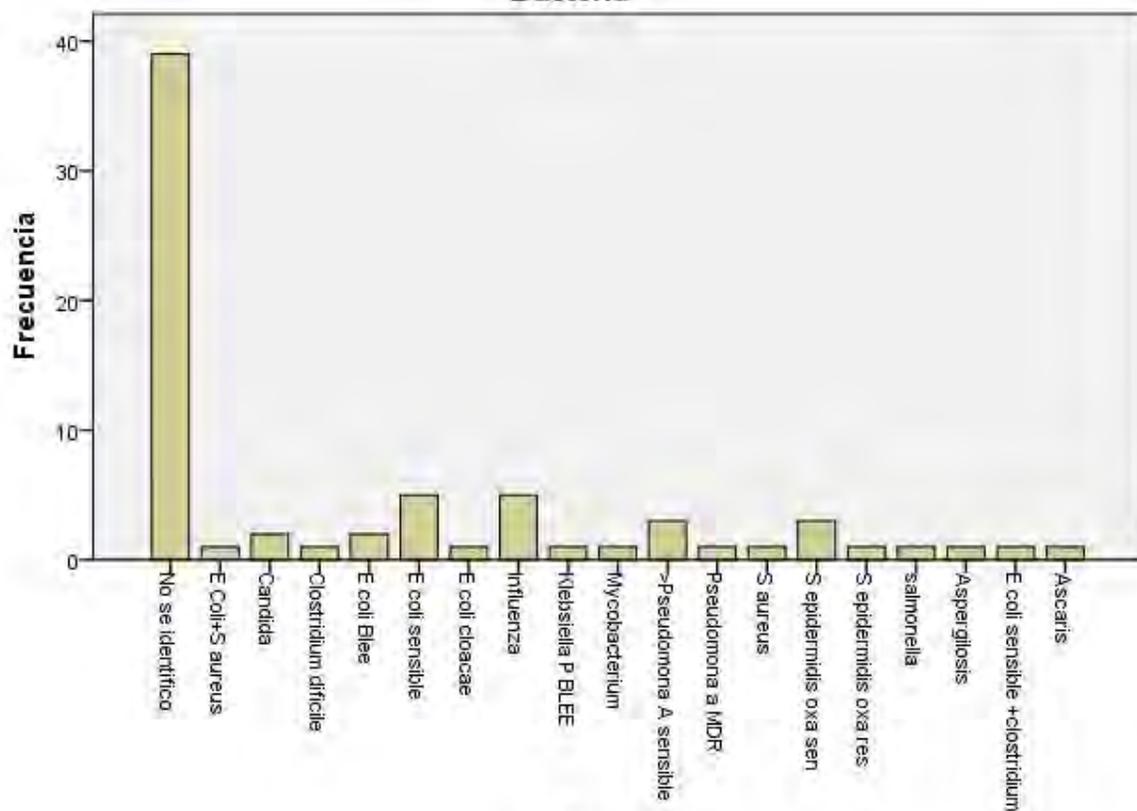
| CARACTERÍSTICAS | NÚMERO | PORCENTAJES |
|-------------------------------------|---------------|--------------------|
| Hemoglobina | | |
| 4-6.9 | 19 | 26.8 |
| 7-9 | 10 | 14 |
| ≥10 | 42 | 59.2 |
| Neutrófilos | | |
| <100 | 42 | 59.2 |
| >100-500 | 18 | 25.3 |
| >500 | 11 | 15.5 |
| Plaquetas | | |
| <10,000 | 13 | 18.4 |
| >10,000-50,000 | 35 | 49.4 |
| 50,000-100,000 | 11 | 15.4 |
| >100,000 | 12 | 16.8 |
| Temperatura | | |
| 36-37 | 17 | 23.9 |
| 38-39 | 52 | 73.3 |
| >40 | 2 | 3.8 |
| SINDROME ANEMICO | | |
| SI | 28 | 39.4 |
| NO | 43 | 60.6 |
| Falla renal aguda | | |
| SI | 2 | 2.8 |
| NO | 69 | 97.2 |
| Hemorragia y trombocitopenia | | |
| SI | 50 | 70.4 |
| NO | 21 | 29.6 |

TIPO DE QUIMIPOTERAPIA

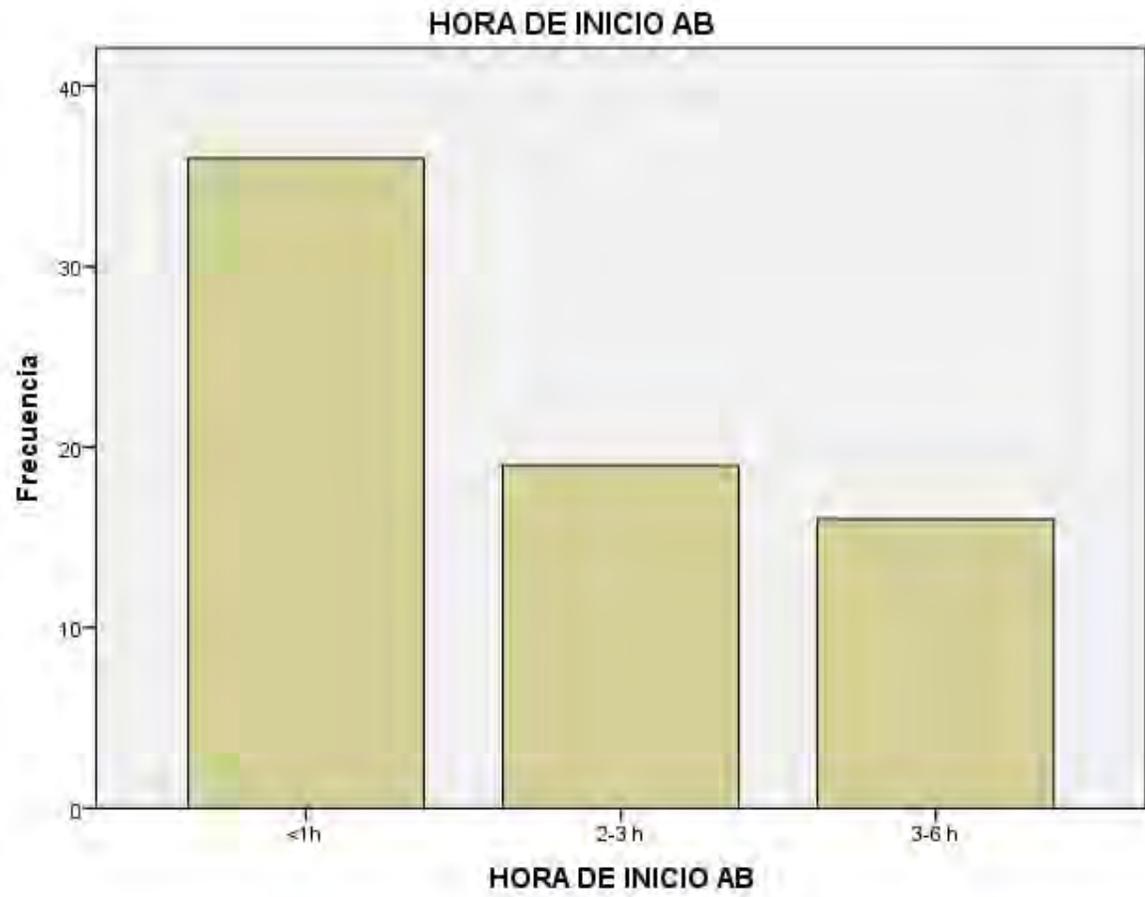


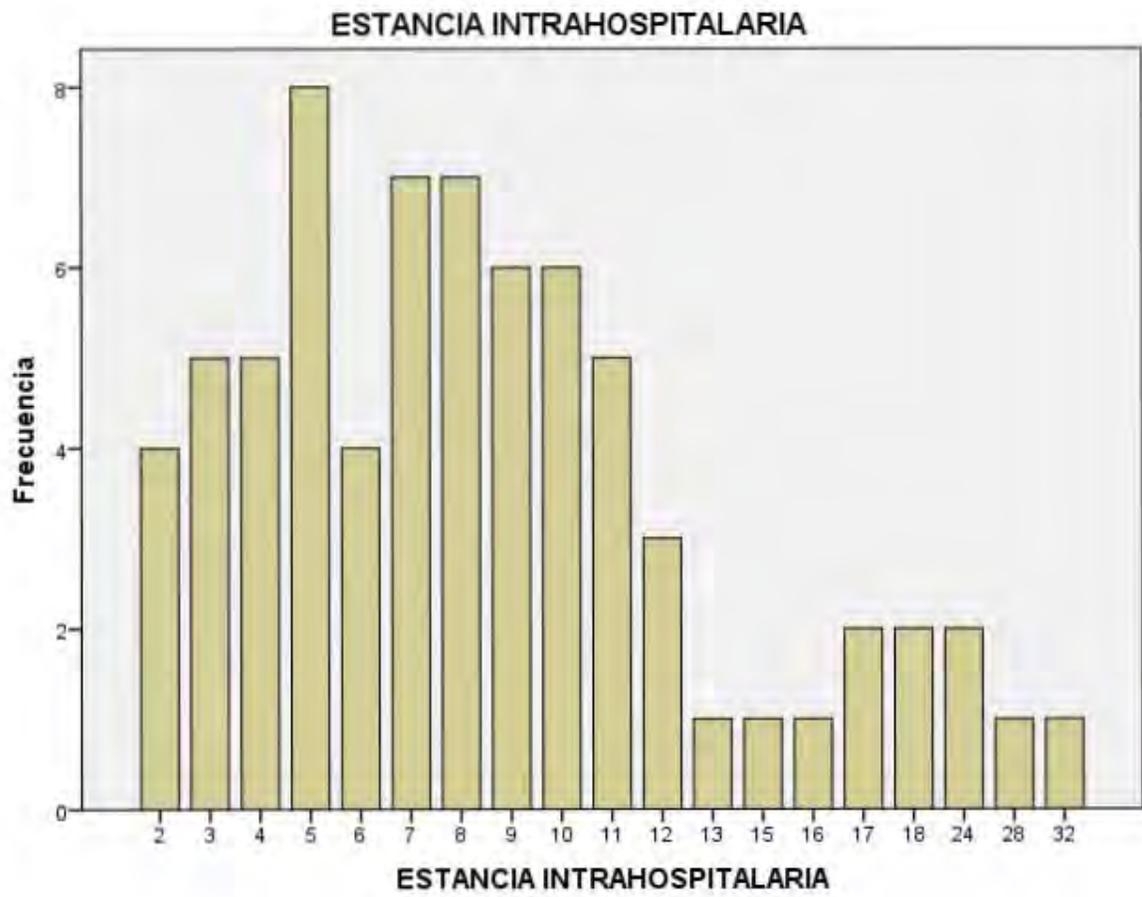


Bacteria

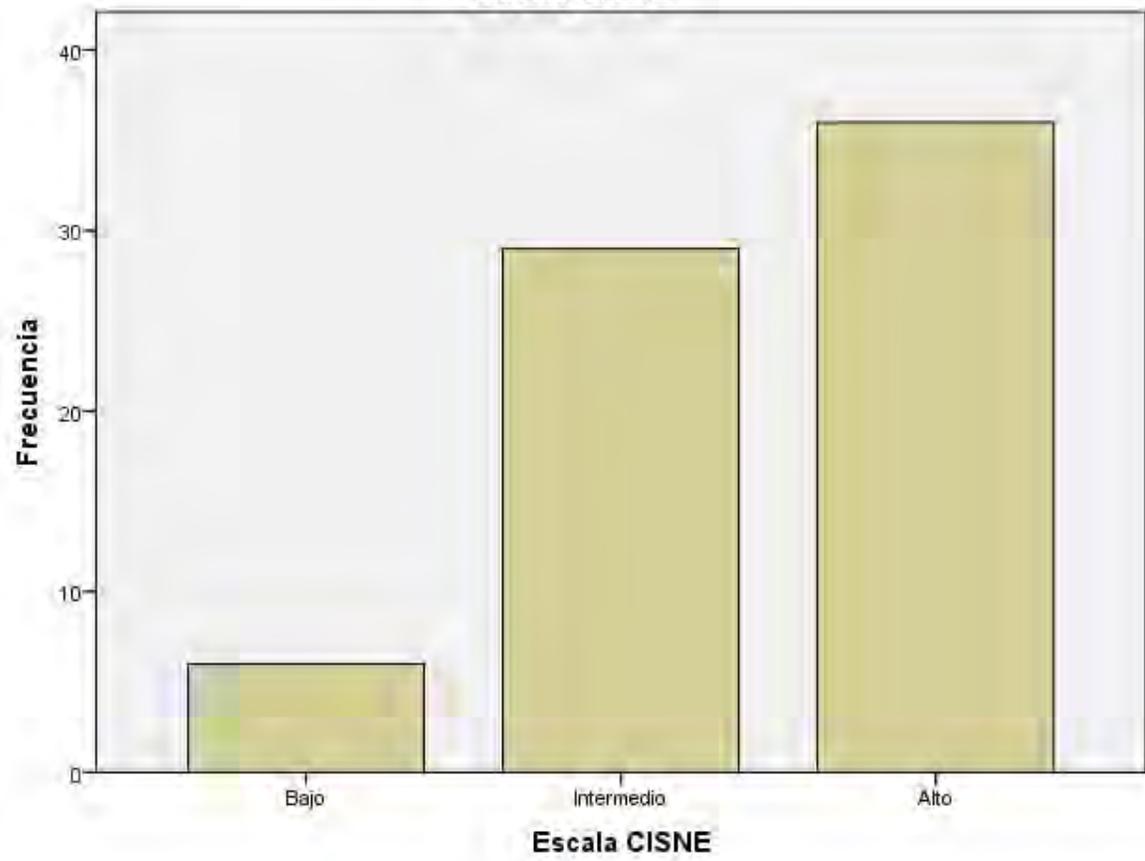


Bacteria





Escala CISNE



VIII.DISCUSION DE LOS RESULTADOS

De los regímenes de quimioterapia el que más se asoció a fiebre y neutropenia fue el HYPERCVAD , que ya ha sido descrito tanto por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la IDSA (Infectious Diseases Society of America) como un esquema que se asocia a neutropenia profunda y prolongadas sin embargo otras cohortes han descrito el HIDAC 30 como el régimen que más se asocia a fiebre y neutropenia esto puede deberse a que en su cohorte de pacientes predominan los pacientes con leucemia mieloide aguda en cambio en la nuestras predominan los pacientes con leucemia linfoblástica aguda .

En nuestro estudio las causas de neutropenia febril secundarias a HYPERCVAD son el doble de las reportadas por la literatura además tomando en cuenta que las guías clínicas recomiendan el uso de profilaxis con este esquemas , por lo cual considero necesario el uso de esquemas menos intensivos y mejores tolerados como es el BFM que ha ganado aceptación en nuestro instituto y en caso de ser necesario el uso de HYPERCVAD será prudente valorar el uso de profilaxis antibiótica como recomiendan las guías clínicas .

Uno de los mayores hallazgos de nuestro estudio es el alto aislamiento de microorganismos que hubo predominando los bacilos gram negativos con niveles de resistencia antibiótica muy por debajo de los otros estudios latinoamericanos 30. La etiología de las infecciones en los pacientes con fiebre y neutropenia ha variado en los últimos 50 años entre los años de 1970 e inicio de los años 80 hubo un predominio de los microorganismos gram –negativos pero a finales de los 90 hubo un aumento dramático de las bacterias gram positivas esto llevo a cambios en los esquemas antibióticos que se enfocaron en la resistencia de las bacterias gram positivas , sin embargo en los últimos años se ha reportado mundialmente un aumento en las cepas de bacilos gram negativos que concuerda con los datos reportados en nuestro estudio .

El régimen antibiótico que predominó fue el de Ceftazidima + amikacina a diferencia de otros centros este régimen mostro una alta tasa de falla al tratamiento esto , llegando a fallar hasta en el 40.8% de los pacientes , el régimen que menos falla al tratamiento mostro fue el de Monoterapia con meropenem lo cual deja la interrogante si los carbapenémicos deberían de ser nuestro esquema antibiótico de primera sin embargo debido a que son el último recurso en microorganismos con resistencia antimicrobiana , correríamos el riesgo de tener problemas de resistencia a carbapenémicos si lo ocupamos de primera línea.

El principal sitio de infección fue el gastrointestinal y pulmonar los pacientes en los cuales no se logró identificar el sitio de infección fue bajo (23%) con relación a otros estudios donde reportan entre 33.3-52.3%^(30,31) de pacientes en los cuales no se identificó el sitio de infección y aún mucho mejor que lo reportado por la IDSA donde refiere que solo se logró la identificación del sitio de infección en el 30% de los casos.

En pacientes con neutropenia febril el inicio del tratamiento antibiótico se debería de iniciar inmediatamente después de la toma de cultivos y antes de que se realice cualquier otro método diagnóstico. (32) El tratamiento antibiótico se debe de administrar durante la primera hora sin embargo algunos investigadores opinan que debe de ser durante los primeros 30 minutos(33), en nuestro estudio apenas el 50 % de los pacientes recibió el tratamiento antibiótico durante la primera hora de estancia en atención inmediata lo cual pudo repercutir en la morbi-mortalidad .Por lo cual proponemos una mejora en las estrategias centradas en la administración antimicrobiana empírica temprana y eficaz lo cual generalmente no requiere nada más que la organización y el compromiso institucional .

La eficacia del tratamiento en los pacientes con fiebre y neutropenia a mejorado enormemente como se ha demostrado por la disminución progresiva en las tasas de mortalidad a partir de los años de 1970(34), los estudios de 1960 reportaban mortalidad hasta del 90% ,(35) en contraste con lo reportado en un estudio de 41,779 pacientes adultos hospitalizados entre 1995 a 2000 en donde reportando una mortalidad del 9.5% aunque esta se vio afectada por el tipo de malignidad siendo un 8 % en tumores sólidos , un 8.9 % en los linfomas y un 14.3% en las leucemias (36). En nuestro estudio reportamos una mortalidad global en pacientes hematológicos similar a la literatura estadounidense y mucho más baja que la reportada en algunos estudios latinoamericanos. (30)

En resumen en nuestro estudio demostramos la alta prevalencia de bacilos gram negativos lo cual debe de llevar a revisión de los esquemas empíricos de antibioticoterapia , aunque las cifras de mortalidad son bajas en nuestra institución consideramos que esto se puede mejorar aún más si logramos implementar una estrategia adecuada ante el paciente neutropenico que permita que este reciba el tratamiento antibiótico durante los primeros 30 minutos de estancia en atención inmediata .

IX: Bibliografía:

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. 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(4):
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freieich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-340.
3. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061-5
4. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Ronald AR, Harding GK. Granulocytopenia in hospitalized patients. *Am J Med* 1978; 64: 121-6
5. Kanamuro A, Tatasumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl 1): S7-S10
6. Klastersky J, Ameye L, Maertens A, Georgala A, Muanza F, Aoun M et al. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30S: S51-S59
7. Klastersky J, Paesmans 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* 21:1487-1495, 2013
8. A. Carmona-Bayonas, P. Jimenez-Fonseca, J. Virizuela, M. Antonio, C. Font M. Biosca, A. Ramchandani, J. Martinez-Garcia, J. Hernando, J. Espinosa, E. M. de Castro, I. Ghanem, C. Beato, A. Blasco, M. Garrido, R. Mondéjar, M. A. Arcusa, I. Aragón, A. Manzano, E. Sevillano, E. Castañón, F. Ayala: Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. *Clin Transl Oncol* (2017) 19:386–395
9. Minsoo Kim, Shin Ahn, Won Young Kim, Chang Hwan Sohn, Dong Woo Seo, Yoon-Seon Lee, Kyung Soo Lim: Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2017 May;25(5):1557-1562
10. Pizzo PA, Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993;328(18):1323

11. Schimpff SC, Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med.* 1972
12. Neshar L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014; 42:5-13
13. Cordonnier C, Buzyn A, Levenger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R 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
14. Bow EJ, 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 : 447-57
15. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B et al . The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91:1068-75
16. Nosari AM, Pioltelli ML, Riva M, Marbello L, Nichelatti M, Greco A et al. Invasive fungal infections in lymphoproliferative disorders: a monocentricretrospective experience. *Leuk Lymphoma* 2014; 55:1844-1848
17. Smith CR, Does suppressive antiviral therapy for herpes simplex virus prevent transmission in an HIV-positive population? A systematic review. *2016;42(2):37-44*
18. Safdar A, Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(8):798-806.
19. Weycker D, Incidence treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropeniain the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20:190-8.
20. . . Baron EJ, Thomson RB. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. En: Versalovic J, editor. *Manual of clinical microbiology.* 10th edition. Washington DC, ASM Press, 2011, p. 228-71.
21. Jordana-Lluch E, Martró Catalá E, Ausina Ruiz V. La espectrometría de masas en el laboratorio de microbiología clínica. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:635-44.
22. Chen SC, Kontoyiannis DP. New molecular and surrogate biomarker-based tests in the diagnosis of bacterial and fungal infection in febrile neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:567-77.
22. A. Ramos Martínez, Protocolo diagnóstico y tratamiento

de la neutropenia febril. *Medicine*. 2018;12(55):3272-6.

23. Rubin LG, 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309–18.

24. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7:293-315.

25. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10:316-22.

26. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2011;78:185-94.

27. Klastersky J, 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;18:3038-51.

28. Han XY, Kamana M, Rolston KV. Viridans streptococci isolated by culture from blood of cancer patients: clinical and microbiologic analysis of 50 cases. *J Clin Microbiol*. 2006;44:160-5.

29. Tunkel A, Sepkowitz K. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1524-9.

30. Boada Burutaran, Results of high-risk neutropenia therapy of hematology–oncology patients in a university hospital in Uruguay. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015 Jan-Feb; 37(1): 28–33.

31. Kuntegowdanahalli C Lakshmaiah, Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients *J Lab Physicians*. 2015 Jul-Dec; 7(2): 116–120.

32. Link H, Böhme A, Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:S105.

33. Rosa RG, Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58 (7):3799. Epub 2014 Apr 21.

34. Viscoli C, Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 4:S240.

35. Klastersky J, The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Why empirical therapy? *J Antimicrob Chemother.* 2009 May;63 Suppl 1:i14-5.
36. Kuderer NM, Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006 May;106(10):2258-66