



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

***FASCITIS NECROSANTE: CARACTERÍSTICAS Y DESENLACES EN
PACIENTES CON ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA***

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

Dr. Jonathan Mendoza Barragán
Médico residente de Infectología

Asesor de Tesis:

Dra. Diana Vilar-Compte
Departamento de Infectología

Ciudad de México, agosto 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

DEDICATORIAS	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
OBJETIVOS	12
MÉTODOS	13
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	30

DEDICATORIAS

A mi familia por el apoyo constante tanto en momentos buenos como de crisis, si estoy aquí por culminar este segundo escalón es debido a ustedes.

A mis compañeros, amigos y profesores, todos de gran calidad humana, haciendo que el camino fuera más fácil cuando más difícil parecía ser.

A la Dra. Diana Vilar-Compte al tener las puertas abiertas de su oficina para resolver mis inquietudes y por su preocupación constante por la calidad de este trabajo.

Al servicio de infectología del Instituto Nacional de Cancerología y del Hospital General Dr. Manuel Gea González por confirmarme la pasión por el estudio de la infectología.

A la Dra. Patricia Volkow Fernández, por creer en mí y seleccionarme entre otros excelentes candidatos, esperando que la confianza puesta en mi haya sido retribuida.

Por último, pero no menos importante a Karla Quevedo Gutiérrez, quien el destino azaroso coloco en mi camino, y que sin esperarlo se ha convertido en piedra angular de mis días, y cuyo brillo propio me estimula a ser mejor.

RESUMEN

Antecedentes: La fascitis necrosante es una infección de piel y tejidos blandos (IPTB's) que se encuentra dentro del grupo de infecciones complicadas. Se caracteriza por afectar de manera rápida, y frecuentemente fatal, compartimentos de los tejidos blandos como dermis, tejido celular subcutáneo, fascia y músculo. Su pronta identificación y tratamiento influyen en el desenlace dada que la evolución sin la terapéutica apropiada (drenaje quirúrgico y antibióticos adecuados) puede llevar a choque séptico o síndrome de choque toxico. Se considera que cualquier estado de inmunosupresión conlleva riesgo de complicaciones locales y sistémicas potencialmente fatales, dado que la progresión es usualmente rápida. Sin embargo, existe poca información en pacientes con enfermedades hematológicas y oncológicas. El control del foco infeccioso en el tiempo adecuado son dos factores de gran importancia para el desenlace clínico de los pacientes. Un retraso mayor a 24 horas para la primera intervención quirúrgica se asocia con mayor mortalidad, y existe información que recomienda la intervención quirúrgica dentro de las primeras 12 horas. Este estudio tiene como objetivo describir las características y desenlaces de pacientes con enfermedades oncológicas y fascitis necrosante en un hospital de referencia nacional para pacientes con cáncer.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional, descriptivo, de pacientes con una neoplasia hematológica o sólida confirmada con diagnóstico de fascitis necrosante. La búsqueda de casos y obtención de la información se llevó a cabo a través de la información del expediente clínico electrónico del INCan. Se solicitó al departamento de informática una lista de los expedientes que contuvieran las palabras "fascitis necrosante", "fascitis necrotizante" y "gangrena de Fournier" para su revisión. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de fascitis necrosante entre el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2017. Se excluyeron los casos sin estudio de imagen sugerente de fascitis necrosante y/o confirmación quirúrgica. Se realizó

análisis descriptivo y bivariado de la información y se calculó el OR e IC 95%. Se realizó análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier

Resultados: El género predominantemente afectado fue el masculino (60%). La media de edad fue de 52.49 años. Las neoplasias solidas fueron más frecuentes (n %), de estas, hasta 71% se encontraron en estadio avanzado. Diabetes mellitus fue la comorbilidad más frecuente (37.1%). Diecinueve (54.3%) pacientes tuvieron previamente una cirugía relacionada con la neoplasia y 28.6% habían tenido alguna cirugía en los 30 días previos al diagnóstico de fascitis necrosante. Nueve (25%) pacientes recibieron quimioterapia en los 30 días previos y 20% había recibido radioterapia en el último año. En 24 (68.6%) pacientes se efectuó el diagnóstico de fascitis necrosantes mediante hallazgos clínicos y/o tomográficos. La localización más frecuente involucrada fue la región de periné y genitales (51.4%) seguido de pared abdominal (34.3%). Se realizó intervención quirúrgica en xx (74.3%); En 26 (46.2%) se realizó la cirugía <24 horas, en 9 (34.6%) en un intervalo de 24 a 48 horas y en 5 (19.2%) >48 horas del diagnóstico. La mortalidad por cualquier causa fue evaluable en 74.3%, presentando una mortalidad por cualquier causa de 73.1% y siendo el 46.2% de estas muertes dentro de los primeros 30 días posterior a la infección. La mortalidad asociada a la infección se encontró en 53.8%. Se obtuvo aislamiento microbiológico en 60%. El microorganismo más frecuentemente involucrado fue *E. coli* con 13/30 de los microorganismos encontrados, seguido de otros bacilos Gram negativos.

La media de supervivencia fue de 129.967 semanas (IC 95% 72.84-187.086) y de 185.981 semanas (IC 95% 122.587-249.366) tomando como evento a analizar mortalidad por cualquier causa y mortalidad asociada a infección respectivamente. El factor que impactó favorablemente en la mortalidad fue la realización oportuna de la cirugía (OR= 0.500 (IC 95% 0.296-0.844, p=0.006), y si esta se realizaba antes de las 24 horas, la reducción de la mortalidad fue aún más significativa (OR= 0.107, IC 95% 0.016-0.739, p= 0.003).

Conclusiones: En los pacientes con neoplasias, independientemente de que sean hematológicas o tumores sólidos y del estadio clínico de éstas, la realización temprana de la cirugía disminuyó hasta en 90% el riesgo de muerte por fascitis necrosante.

ANTECEDENTES

La fascitis necrosante (FN) es una infección de piel y tejidos blandos (IPTB's) que se encuentra dentro del grupo de infecciones complicadas. Se caracteriza por afectar de manera rápida, y frecuentemente fatal, compartimentos de los tejidos blandos como dermis, tejido celular subcutáneo, fascia y músculo ¹. Es vital su pronta identificación dado que el diagnóstico temprano y tratamiento influyen en el desenlace dada que la evolución sin la terapéutica apropiada (drenaje quirúrgico y antibióticos adecuados) puede llevar a choque séptico o síndrome de choque tóxico ². En los Estados Unidos se ha reportado una incidencia anual de FN de 3,800-5,800 casos con una mortalidad estimada entre el 5-10% ³. La tasa de mortalidad se ha estimado en 4.8 muertes/1,000,000 por año, misma que se ha mostrado estable durante los últimos 10 años ⁴. De una cohorte de 10,940 pacientes con FN se encontró que los hombres se ven más afectados que las mujeres (66.3% vs 63.5%, $p < 0.001$)¹¹. Además de la alta mortalidad propia que conlleva el diagnóstico, aquellos pacientes que sobreviven a un episodio siguen estando en riesgo de muerte prematura secundaria a otros procesos infecciosos ⁵. En una cohorte de 345 pacientes que sobrevivieron a un episodio de FN, se encontró que durante el seguimiento promedio de 3.3 años, fallecieron 87 pacientes (25%); 12 de ellos por alguna causa infecciosa (septicemia, fascitis, osteomielitis, infección de vías urinarias, neumonía, colecistitis) y 68 por otras causas no infecciosas¹².

La clasificación de las infecciones de piel y tejidos blandos es amplia y varía dependiendo del equipo de investigación. Para fines de evaluación a nuevos tratamientos, la FDA actualmente las clasifica en dos categorías: no complicadas y complicadas; sin embargo, es frecuente que en los ensayos clínicos que evalúan IPTBs, la FN sea un criterio de exclusión¹. Otras clasificaciones de las IPTB's es la que diferencia entre infecciones necrosantes y las no necrosantes². La FN también puede ser clasificada de acuerdo con tres categorías: tipo 1 (polimicrobiana), tipo 2 (*Streptococcus* B-hemolítico del grupo A o *S. aureus*) y tipo 3 (infección por un Gram negativo como *Vibrio spp*)¹³. Las infecciones necrosantes a su vez pueden ser clasificadas de acuerdo con su localización (ej. Fournier, Ludwig), profundidad del

involucro (ej. tejido adiposo, fascia, musculo), tipo de microorganismo aislado (tipo 1, 2 y 3) o usando una combinación de éstas (ej., celulitis clostridial)¹.

Los agentes microbiológicos usualmente asociados a FN son estreptococos β -hemolíticos del grupo A e infección sinérgica por bacterias anaerobias y facultativas como enterobacterias, *S. aureus*, *Peptostreptococcus spp*, *Clostridium spp*, *Fusobacterium spp* y *Bacteroides fragilis*; sin embargo, en pacientes con inmunosupresión se han reportado infecciones polimicrobianas hasta en 58.7%, e infecciones por bacterias Gram negativas en el grupo de pacientes con neoplasias hematológicas^{6,7,8}.

Se considera que cualquier estado de inmunosupresión conlleva riesgo de complicaciones locales y sistémicas potencialmente fatales, dado que la progresión es usualmente rápida. Sin embargo, existe poca información en pacientes con cáncer. En un estudio donde se evaluó la mortalidad en un periodo de 10 años se reportaron como comorbilidades la presencia de neoplasias malignas de tracto digestivo en 3% y neoplasias hematológicas en 3%⁴. En otro estudio que evaluó el efecto de inmunosupresión en pacientes con FN se observó retraso en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico, así como mayor mortalidad intrahospitalaria asociado a la ausencia de presentación típica y hallazgos bioquímicos característicos⁷.

Por otro lado, varios agentes quimioterapéuticos han sido asociados con el desarrollo de FN. El uso de anti angiogénicos cuya diana terapéutica es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) ha sido relacionado a infecciones graves, las cuales incluye a la FN como una de ellas¹⁴. Con el uso de bevacizumab se han informado 52 casos de FN, con una tasa reportada en 1 de 5000 aplicaciones, lo que ha orillado a la emisión de una advertencia por parte del sistema de salud canadiense¹⁵. Otros agentes implicados en el desarrollo de FN incluyen aflibercept para cáncer colorrectal¹⁶ y ácido transretinoico total como tratamiento de leucemia promielocítica aguda¹⁷.

En la literatura existe información extensa sobre la importancia del rápido control del foco infeccioso, además de una cobertura antimicrobiana adecuada. Ambos, son dos factores clave en el desenlace clínico de los pacientes. Un retraso mayor a 24 horas para la primera intervención quirúrgica se asocia con mayor mortalidad, y existe información que recomienda que siempre que sea posible la cirugía debe realizarse dentro de las primeras 12 horas¹⁰. Otros factores de mal pronóstico que han sido identificados son: hepatopatía crónica previa, enfermedad renal crónica, trombocitopenia, hipoalbuminemia y dependencia de ventilación mecánica en el post operatorio¹³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La FN es una infección de piel y tejidos blandos grave, de rápida evolución la cual tiene alta morbilidad y mortalidad de no instaurarse tratamiento adecuado. La pronta identificación de este cuadro es vital para su adecuado manejo y reducir los desenlaces adversos.

Se conoce que los pacientes con inmunosupresión suelen tener un retraso en el diagnóstico de la FN dado las presentaciones atípicas y ausencia de hallazgos bioquímicos asociados. Además, de que existen reportes que estos pacientes se encuentran afectados en mayor medida por microorganismos diferentes a los vistos en pacientes inmunocompetentes.

A pesar del número creciente de pacientes con cáncer y de la complejidad de estos, existe poca información en relación con la presentación, tratamiento y desenlaces de los pacientes con FN y cáncer. En el Instituto Nacional de Cancerología se desconoce la frecuencia de esta entidad, así como las características de los pacientes afectados y sus desenlaces, de allí el interés de realizar esta investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características y desenlaces de los pacientes con fascitis necrosante y enfermedades oncológicas en el Instituto Nacional de Cancerología?

OBJETIVOS

General:

Describir las características y desenlaces de una cohorte de pacientes oncológicos con FN

Específicos

Identificar las características clínicas de la FN en pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas.

Describir los aislamientos microbiológicos y el patrón de sensibilidad antimicrobiana.

Analizar la supervivencia global y por grupo de pacientes a los 30 días y 90 días, e identificar posibles factores de mal pronóstico.

MÉTODOS

Diseño: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

Población de estudio: Pacientes con tumores sólidos o neoplasia hematológica con diagnóstico de FN, definida como presencia de necrosis de fascia, tejido celular subcutáneo y/o mionecrosis demostrada quirúrgica o clínicamente de acuerdo con las características de la lesión y hallazgos por imagen compatibles.

Locación: El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se trata de una institución de referencia a nivel nacional donde se concentran exclusivamente pacientes con diagnósticos oncológicos.

Búsqueda de casos y población de estudio: Se consultaron las bases de datos de datos del Departamento de Infectología y se solicitó al Departamento de Informática del INCan una lista de los registros que contuvieran las palabras “fascitis necrosante”, “fascitis necrotizante” y/o “gangrena de Fournier” para su revisión. Se realizó una revisión de todos los registros incluidos a través del expediente clínico electrónico del Instituto Nacional de Cancerología, excluyendo a aquellos que no tuvieran un estudio de imagen sugerente de FN y/o confirmación quirúrgica.

Variables:

VARIABLES DE ESTUDIO:

Mortalidad asociada a infección	Variable dependiente Variable nominal: 1. A 30 días 2. A 90 días 3. A un año
Edad	Variable continua
Genero	Variable nominal: 1. Hombre 2. Mujer
Diagnostico oncológico	Variable nominal 1. Tumores solidos 2. Neoplasias hematológicas
Estadio de enfermedad	Variable nominal: 1. Avanzado

	2. Temprano
Otras comorbilidades	Variable nominal 1. DM 2. HAS 3. Enfermedad cardiovascular 4. VIH 5. Tabaquismo 6. Alcoholismo 7. ERC 8. Enfermedad hepática
Signos y síntomas cardinales	Variable nominal 1. Dolor progresivo intenso 2. Eritema 3. Edema 4. Necrosis piel 5. Bulas 6. Crepitación 7. Alteración mental 8. Falla orgánica 9. Choque séptico
Tipo de diagnostico	Variable nominal 1. Clínico/radiográfico 2. Quirúrgico/definitivo
Tiempo de evolución	Variable nominal 1. Menos de 24 horas 2. 24 a 48 horas 3. Mas de 48 horas 4. Desconocido
Presentación clínica Síntomas	Variable nominal 1. Dolor 2. Supuración 3. Edema 4. Fiebre 5. Ataque al estado general
Signos	Variable nominal 1. Hipotensión 2. Cambio coloración piel 3. Taquicardia 4. Dehiscencia herida
Localización	Variable nominal 1. Periné/genitales 2. Pared abdominal 3. Extremidades inferiores 4. Glúteos

Intervención quirúrgica para manejo de fascitis necrosante	Variable nominal 1. Si 2. No
Tiempo a tratamiento quirúrgico	Variable nominal: 1. Menos de 24 horas 2. 24 a 28 horas 3. Mas de 48 horas
Antecedente de cirugía para neoplasia	Variable nominal: 1. Si 2. No
Antecedente de cirugía en último mes	Variable nominal: 1. Si 2. No
Antecedente de QT en último mes	Variable nominal: 1. Si 2. No
Radioterapia en el último año	Variable nominal: 1. Si 2. No
Aislamiento microbiológico	Variable nominal: 1. Si 2. No
Aislamiento microbiológico	Variable nominal 0. <i>E. coli</i> 1. <i>K. pneumoniae</i> 2. <i>P. aeruginosa</i> 3. Otros BGN 4. <i>Streptococcus spp</i> 5. <i>E. faecalis</i> 6. <i>E. faecium</i> 7. <i>S. aureus</i> MRSA 8. <i>S. aureus</i> MSSA 9. <i>Clostridium spp</i> 10. Otros
Antibioticoterapia dirigida	Variable nominal 1. Si 2. No
Días de estancia hospitalaria	Variable continua
Estancia en UCI	Variable nominal 1. Si 2. No

Tamaño de la muestra:

Por conveniencia. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico de FN entre el 1 enero 2008 y el 31 diciembre 2017

Análisis estadístico:

Se realizó análisis descriptivo de la información. Para las variables continuas se utilizó media y desviación estándar o mediana y percentiles de acuerdo con la distribución de las variables. Para las variables nominales se utilizó N y porcentaje. Se efectuó análisis bivariado de la información con las variables de interés utilizando la T de Student o la U de Mann Whitney, o la prueba exacta de Fisher de acuerdo con las variables. Se calculó la razón de productos cruzados o razón de Momios (RM) e intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Se realizó análisis de supervivencia mediante Curvas de Kaplan-Meier.

Se consideró estadísticamente significativo una $p \leq 0.05$.

El paquete estadístico utilizado para el análisis fue IBM SPSS Statistics versión 25.

Consideraciones éticas:

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio y que no se efectuó ninguna maniobra experimental se solicitó la exención del consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación del INCan (Rev/010/18).

RESULTADOS

Se revisaron 65 expedientes que cumplieron con los criterios de búsqueda para “fascitis necrosante”, “fascitis necrotizante” y “gangrena de Fournier”, de los cuales se excluyeron 30 ya que no contaban con los criterios definitorios para FN.

Se analizaron 35 casos con FN con una media de edad $52.49 \pm$ años. Veintiún (60%) fueron hombres. El diagnóstico oncológico más frecuente fue el cáncer de colon ($n=9$, 35%) y el 71% de los casos se encontraba en estadios clínicos avanzados; 57% tenían alguna comorbilidad no oncológica, siendo diabetes mellitus la más frecuente (37%). Diez pacientes (28.6%) habían sido operados en los 30 días previos, y 9 (25.7%) habían recibido quimioterapia en los 30 días anteriores al diagnóstico de FN. Las características demográficas de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. En la Figura 1 se desglosan los diagnósticos oncológicos.

En relación con la FN, ésta se diagnosticó por hallazgos clínicos y/o tomográficos en 24/35 (68.6%), y en 11 (68.6%) pacientes el diagnóstico fue al momento de la cirugía. En relación con la presentación clínica, el dolor fue el síntoma más frecuente (45.7%), seguido de fiebre (20%). Los signos encontrados al primer contacto de la atención médica en el INCan fueron: taquicardia (45.7%); hipotensión (25.7%) y cambios de coloración en piel (22.9%). La localización más frecuentemente involucrada fue la región de periné y genitales (51.4%) seguido de pared abdominal (34.3%) y extremidades inferiores (11.4%) (Cuadro 2).

En 20/35 pacientes (57.1%) el tiempo de evolución previo a la hospitalización fue mayor a 48 horas. En 24 pacientes (68.6%) hubo necesidad de manejo en la unidad de cuidados intensivos en cualquier momento durante su hospitalización. Se realizó intervención quirúrgica en 26/35 pacientes (74.3%), en 46.2% la cirugía se realizó en un tiempo <24 horas, en 34.6% en un intervalo de 24 a 48 horas y en 19.2% fue realizado en un tiempo >48 horas (Cuadro 2).

La mortalidad por cualquier causa fue evaluable en 26/35 pacientes (74.3%), presentando una mortalidad por cualquier causa de 73.1% y siendo el 46.2% de las

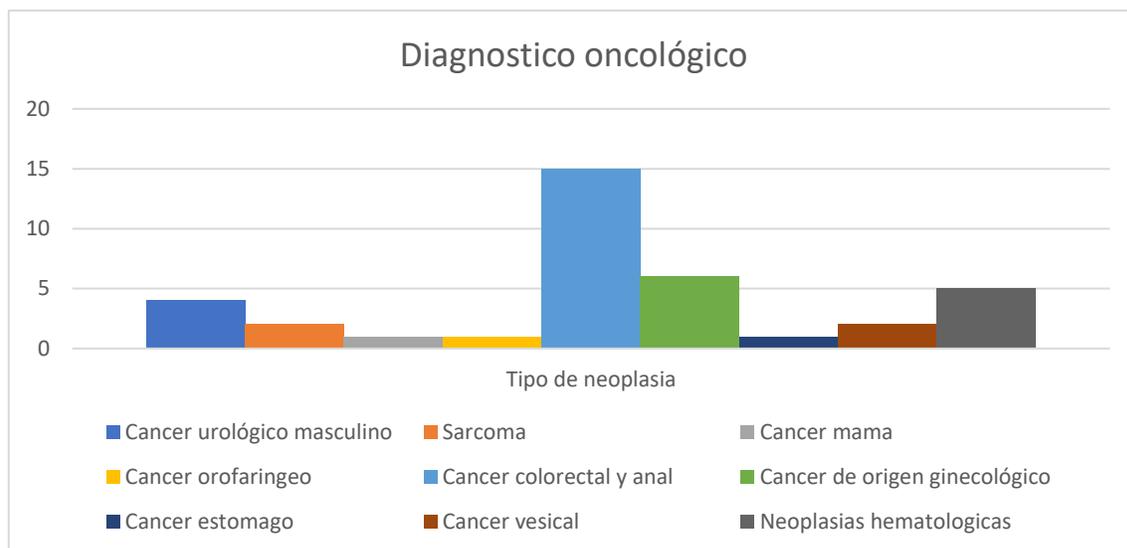
mismas dentro de los primeros 30 días posterior a la infección. La mortalidad asociada a la infección se encontró en 14/26 pacientes (53.8%).

En veintiún pacientes (60%) se obtuvo algún aislamiento microbiológico, siendo el cultivo de herida la principal fuente de aislamiento (81%). El microorganismo más frecuentemente involucrado fue *E. coli* con 13/30 de los microorganismos encontrados (grafica 2), seguido de otros bacilos Gram negativos (1 *Aeromonas hydrophila*, 1 *Aeromonas veronii*, 1 *Acinetobacter sp* y 1 *Klebsiella oxytoca*). Se administró terapia dirigida con cultivo en 45.7% de los pacientes (Figura 2).

Cuadro 1. Características demográficas

Variable	No. (%) pacientes (n=35)
Edad (media)	52.4 años
Genero	
Masculino	21 (60)
Femenino	14 (40)
Comorbilidades	20 (35)
Diabetes mellitus	13 (37.1)
Hipertensión arterial sistémica	5 (14.3)
Enfermedad cardiovascular	1 (2.9)
VIH	2 (5.7)
Tabaquismo	5 (14.3)
Alcoholismo	2 (5.7)
Enfermedad renal crónica	1 (2.9)
Hepatopatía	1 (2.9)
Estadio de la enfermedad	n= 31
Temprano	4 (11.4)
Avanzado	22 (62.9)
NA**	5 (14.3)
Cirugía previa para neoplasia	19 (54.3)
Cirugía en 30 días previos	10 (28.6)
Quimioterapia en 30 días previos	9 (25.7)
Radioterapia en el último año	7 (20)

Figura 1. Diagnóstico oncológico



Cuadro 2. Características de fascitis necrosante

Variable	No. (%) pacientes (n=35)
Tipo de diagnostico	
Clínico y/o imagenológico	24 (68.6)
Quirúrgico	11 (31.4)
Lugar de ocurrencia	
Ambulatorio	26 (74.3)
Hospitalario	9 (25.7)
Presentación clínica	
Síntomas	
Dolor	16 (45.7)
Supuración	5 (14.3)
Edema	4 (11.4)
Fiebre	7 (20)
Ataque al estado general	3 (8.6)
Signos	
Hipotensión	9 (25.7)
Cambio coloración piel	8 (22.9)
Taquicardia	16 (45.7)
Dehiscencia herida	2 (5.7)
Localización	
Periné/genitales	18 (51.4)
Pared abdominal	12 (34.3)
Extremidades inferiores	4 (11.4)
Glúteos	1 (2.9)
Tiempo de evolución	

Menor a 24 horas	3 (8.6)
24 a 48 horas	7 (20)
Mayor a 48 horas	20 (57.1)
Desconocido	5 (14.3)
Estancia en UCI	
Si	24 (68.6)
No	11 (31.4)
Intervención quirúrgica	26 (74.3)
Tiempo a cirugía menor a 24 horas	12 (46.2)
Tiempo a cirugía entre 24-48 horas	9 (34.6)
Tiempo a cirugía mayor a 48 horas	5 (19.2)
Mortalidad	
Cualquier causa	19 (73.1)
Asociada a infección	14 (53.8)
Asociada a neoplasia	5 (19.2)

Cuadro 3. Tipo de cultivo y hallazgos microbiológicos

Variable	No. (%) pacientes (n=35)
Aislamiento microbiológico	21 (60)
Hemocultivo	6 (28.6)
Cultivo de herida	17 (81)
Aislamiento polimicrobiano	7 (33.3)
Microorganismos aislados	
<i>E. coli</i>	13
<i>K. pneumoniae</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	1
Otros bacilos Gram negativos	4
<i>Streptococcus spp</i>	1
<i>E. faecalis</i>	1
<i>E. faecium</i>	1
<i>S. aureus</i> MRSA	0
<i>S. aureus</i> MSSA	1
<i>Clostridium spp</i>	1
Otros	5
Terapia antibiótica dirigida con cultivo	16 (45.7)

Todos los pacientes recibieron antibióticos a su ingreso. De manera empírica se utilizaron carbapenémicos (meropenem/ertapenem) en 18 (69.2%); ceftriaxona 5 (19.2%), y piperacilina-tazobactam, 3 (11.5%). Como segundo antibiótico acompañante se encontró que vancomicina fue usado en 10 (50%), seguido de metronidazol en 4 (20%), linezolid y clindamicina en 2 (10%), respectivamente, y amikacina en 1 (5%). Solo en 11.4% se utilizó un tercer antibiótico como terapia inicial.

Gráfico 3: Antimicrobianos prescritos de manera empírica al momento de sospecha de FN

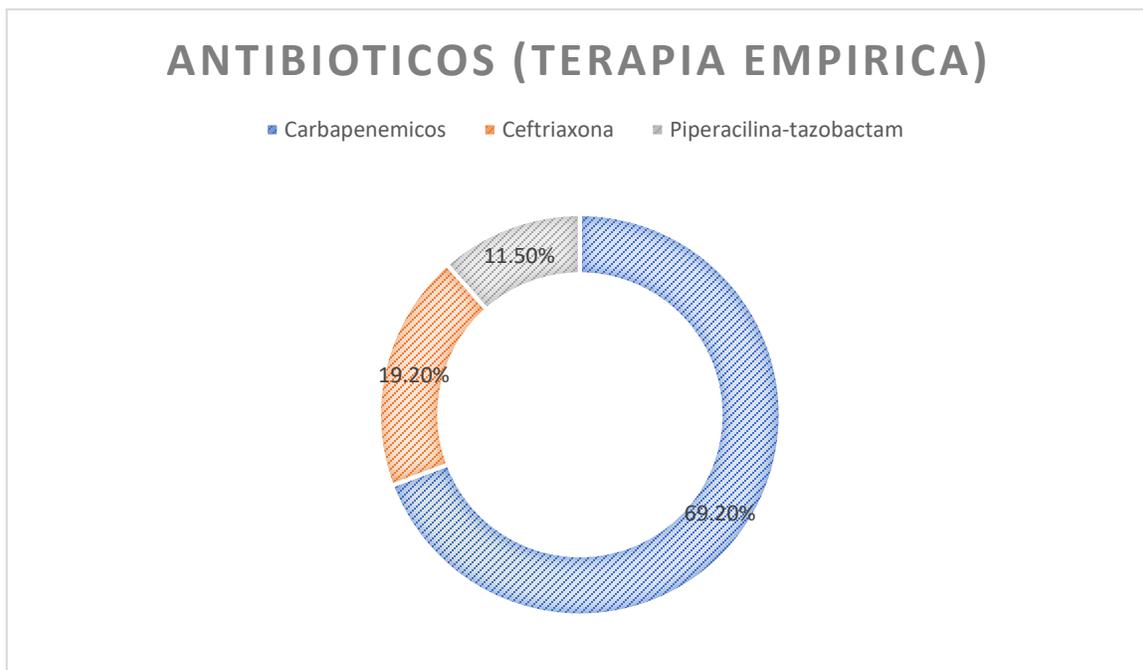
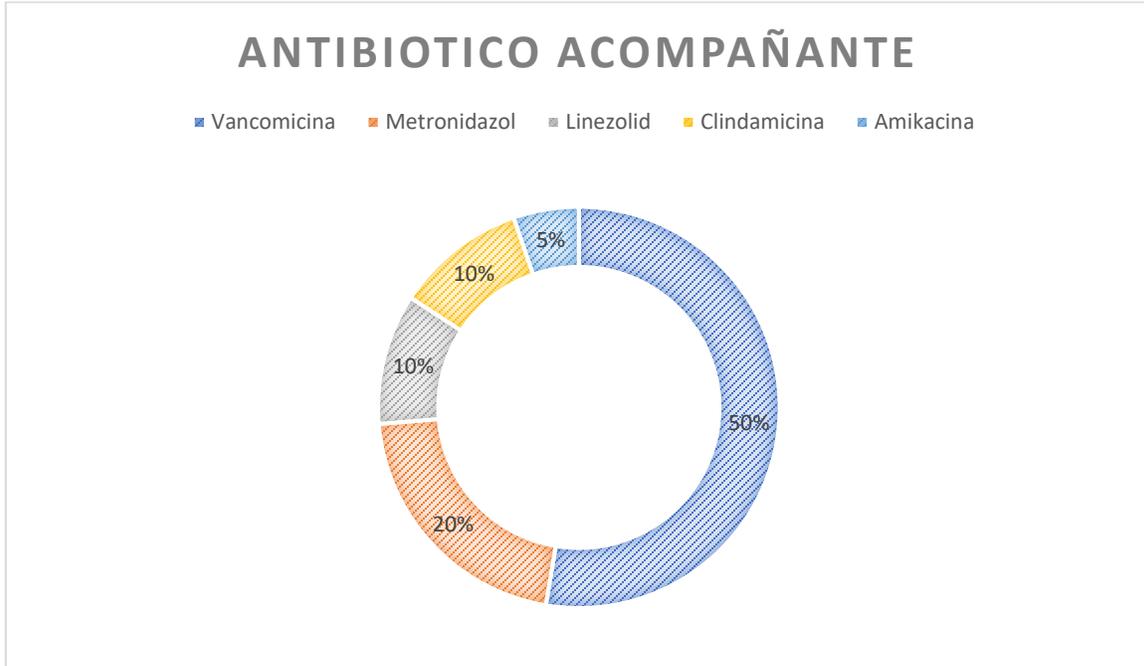


Gráfico 4. Otros antibióticos empíricos utilizados



Se realizó análisis bivariado de las variables relacionadas con mortalidad asociada a infección, observando que la intervención quirúrgica fue un factor de buen pronóstico (RM= 0.50, IC95%= 0.296-0.844, p= 0.006). Si la cirugía se realizaba en las primeras 24 horas, se observó una reducción de la mortalidad del 90% (p= 0.003) (Cuadro 4).

Cuadro 4. Análisis bivariado de factores asociados con mortalidad en pacientes con FN

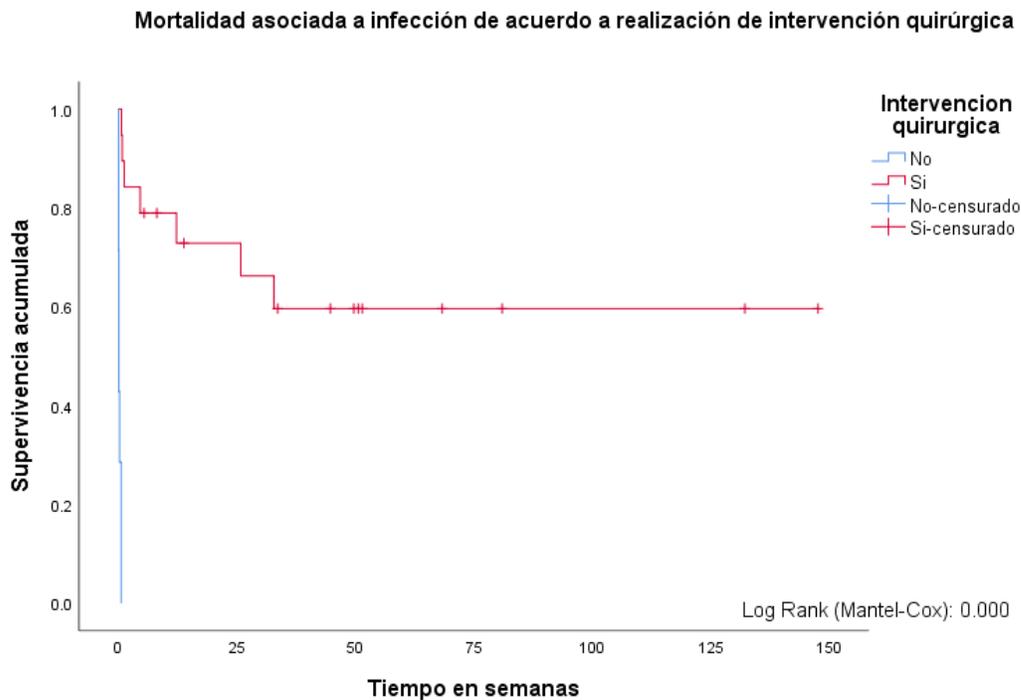
Variable	Vivos	Muertos	Total	OR (IC 95%)	P
Género					
Femenino	6 (50)	6 (42.9)	12	1	0.512
Masculino	6 (50)	8 (57.1)	14	1.33 (0.283-6.279)	
Estadio de enfermedad					
Avanzado	5 (62.5)	9 (100)	14	1	0.043
Temprano	3 (37.5)	0 (0)	3	0.357 (0.177-0.721)	

Presencia de comorbilidades	4 (33.3)	8 (57.1)	12	1.714 (0.683-4.301)	0.267
Diabetes mellitus	3 (25)	5 (35.7)	8	1.429 (0.428-4.771)	0.683
Hipertensión arterial sistémica	0 (0)	3 (21.4)	3	1.2 (0.968-1.673)	0.140
Enfermedad cardiovascular	0 (0)	1 (7.1)	1	1.07 (0.931-1.245)	0.538
Infección por VIH	-	-	-	-	-
Tabaquismo	1 (8.3)	2 (14.3)	3	1.714 (0.177-16.647)	1
Alcoholismo	0 (0)	2 (14.3)	2	1.167 (0.942-1.445)	0.280
Enfermedad renal crónica	-	-	-	-	-
Hepatopatía	0 (0)	1 (3.8)	1	1.077 (0.931-1.245)	0.538
Tipo de diagnóstico					
Definitivo	6 (50)	2 (14.3)	8	1	0.09
Clínico	6 (50)	12 (85.7)	18	6.0 (0.919-39.185)	
Tiempo de evolución					
<24 horas	2 (16.7)	1 (7.1)	3	0.429 (0.044-4.162)	0.58
24-48 horas	2 (16.7)	3 (21.4)	5	1.286 (0.256-6.461)	1
>48 horas	7 (58.3)	7 (50)	14	0.857 (0.422-1.742)	0.713
Desconocida	1 (8.3)	3 (21.4)	4	2.57 (0.306-21.590)	0.598
Intervención quirúrgica	12 (100)	7 (50)	19	0.500 (0.296-0.844)	0.006
Intervención quirúrgica					
> 24 horas	4 (33.3)	6 (85.7)	10	1	0.003
< 24 horas	8 (66.7)	1 (14.3)	9	0.107 (0.016-0.739)	
Estancia en UCI	6 (50)	10 (71.4)	16	1.75 (0.642-4.771)	0.422
Cirugía 30 días previos	3 (25)	5 (35.7)	8	1.667 (0.303-9.157)	0.683
QT en 30 días previos	3 (25)	5 (35.7)	8	1.667 (0.303-9.157)	0.683
RT en el último año	2 (16.7)	2 (14.3)	4	0.833 (0.099-7.027)	1
Aislamiento microbiológico	9 (75)	7 (50)	16	0.333 (0.062-1.779)	0.248
Antibiótico dirigido	7 (58.3)	4 (28.6)	11	0.286 (0.056-1.460)	0.233

Episodio					
Ambulatorio	7 (58.3)	11 (78.6)	18	1	
Hospitalario	5 (41.7)	3 (21.4)	8	0.3818 (0.0686-2.125)	0.400

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier de acuerdo con la realización de cirugía (Gráfico 5). Se evaluó la mortalidad asociada a infección tanto para la realización de cirugía como por el tiempo de realización de esta (Gráfico 6). La media de supervivencia fue de 129.967 semanas (IC 95% 72.84-187.086) y de 185.981 semanas (IC 95% 122.587-249.366), tomando como evento a analizar mortalidad por cualquier causa y mortalidad asociada a infección respectivamente.

Grafica 5:



DISCUSIÓN

En el presente estudio se revisaron los casos de pacientes con fascitis necrosante y cáncer, una entidad poco descrita en la literatura, pero que puede estar aumentando. De acuerdo con nuestra búsqueda en la literatura, este es el estudio con más pacientes con cáncer evaluando esta entidad, y la intención de este radica en determinar las características clínicas y desenlaces de este grupo particular de pacientes.

Dentro de las características demográficas se encontró que el porcentaje de afección de acuerdo con el género es más frecuente en el grupo masculino (60 vs 40%), lo cual difiere discretamente de acuerdo con otras series de fascitis necrosante en las que no se han observado diferencias ^{4, 5, 7}. Aun cuando es difícil concluir si este efecto es real, es importante que la proporción de pacientes del sexo femenino en el INCan es mayor, comparativamente con el sexo masculino, en esta serie no se incluyeron más pacientes con neoplasias predominantes del sexo femenino, por lo que en el futuro será interesante conocer si esta tendencia continúa.

La edad media de los pacientes de nuestra serie (52.4 años) es similar a la reportada en otro estudio donde se evaluó el estado de inmunosupresión en pacientes con fascitis necrosante, en donde, la media de edad se situó dentro de 54.7 años⁷. Esta similitud puede estar en relación con la presencia de afecciones inmunosupresoras en este rango de edad (cáncer, infección por VIH, enfermedades reumatológicas, entre otras).

En relación con el tipo de cáncer, la mayor parte de los pacientes tenían una neoplasia sólida (85.6%); solo el 14.4% tenían una neoplasia hematológica. Dentro de los tumores sólidos, las neoplasias del tracto digestivo bajo (cáncer de colon, recto y ano) son las que se asociaron con mayor frecuencia con la FN. Aun cuando ha sido pobremente descrito, la contaminación natural de dicha zona, aunada a la manipulación mecánica y alteraciones anatómicas y funcionales secundarias al tratamiento oncológico, podrían estar relacionadas con el desarrollo de estas complicaciones infecciosas. Algunos agentes citotóxicos y anti-VGFE se ha observado que incrementan el riesgo de infecciones de piel y tejidos blandos graves,

como es el caso de la FN. Por otro lado, la mayor parte de los pacientes presentaban estadios avanzados de cáncer, y aunque es difícil determinar si existe una relación causal, los pacientes en estadios más tempranos mostraron una tendencia a mejores desenlaces por análisis bivariado (RM= 0.357, IC 95%: 0.177-0.721 $p=0.043$).

Independientemente del cáncer, en esta serie el 35% de los casos tenían al menos una comorbilidad, siendo la más frecuente diabetes mellitus (37.1%) seguida de hipertensión arterial sistémica y tabaquismo con 14.3% cada uno. La diabetes mellitus se ha reportado consistentemente como factor de riesgo para el desarrollo de fascitis necrosante^{18, 19, 20}; sin embargo, en este estudio no encontramos tuviera algún impacto sobre la mortalidad; sin embargo, el tamaño reducido de la muestra puede no haber permitido observar si existe alguna relación.

El diagnóstico de FN en el paciente con cáncer es un reto, pues con frecuencia los pacientes tienen formas insidiosas. En el 68.6% el diagnóstico se efectuó mediante los hallazgos clínicos y/o imagenológicos (68.6%). Los hallazgos de FN en estudios de imagen pueden ser un factor de mal pronóstico, pues no solo demuestran lo avanzado de la enfermedad, sino que pueden retrasar el manejo quirúrgico, clave en el manejo de los pacientes con FN^{7, 10, 21}. Por análisis bivariado se observó una tendencia a una mortalidad más alta en este grupo de pacientes, pero no fue estadísticamente significativo ($P=0.09$).

Destaca en nuestra serie que un porcentaje elevado de pacientes (71.4%) se presentaron con una evolución clínica superior a 48 horas o incluso sin poder determinar exactamente inicio del mismo, lo que pudiera indicar un curso más indolente pero catastrófico para el desenlace al acudir en búsqueda de atención médica más tardíamente. Aun cuando el retraso en la atención médica puede ensombrecer el pronóstico, nosotros no encontramos un impacto en la mortalidad.

El porcentaje de aislamiento microbiológico fue de 60%, la mayor parte de los aislamientos se obtuvieron a través de la herida (81%); las infecciones polimicrobianas (tipo 1) se encontraron en un 33.3%, lo cual es concordante con la literatura²². El microorganismo más frecuentemente aislado fue *E. coli* (44%) seguido de otras bacterias Gram negativas (24%), lo cual concuerda con la

información proporcionada por otro estudio pequeño que evaluó pacientes hematológicos⁸. En otra cohorte se encontró aislamiento por *S. aureus* en 13% de los casos¹³, lo cual es contrastante con nuestra serie donde solo un aislamiento fue encontrado.

El antibiótico principalmente usado como terapia empírica fue el grupo de carbapenémicos (69.2%) siendo acompañado en su mayoría por vancomicina (50%), lo cual consideramos una situación a corregir, ya que en casi el 20% de estas decisiones se está olvidando los microorganismos Gram positivos como la etiología de la infección. La mortalidad asociada a infección documentada en esta serie es de 53.8%, superior a la reportada por otros autores^{3, 23, 24}. Analizando los factores que impactan en dicha mortalidad en este estudio se documentó que la intervención quirúrgica oportuna es el factor pronóstico más importante, con una RM de 0.500 (IC 95% 0.296-0.844, $p=0.006$). Resalta el impacto favorable al tiempo para la intervención quirúrgica menor a 24 horas (RM= 0.107 (IC 95% 0.016-0.739, $p=0.003$), lo que sin duda debe señalarse como una contribución clínica relevante, ya que aún, tratándose de pacientes gravemente enfermos con cáncer, la pronta atención quirúrgica, aunada a una buena terapia antimicrobiana y cuidados especializados, permite una supervivencia prolongada, sin que el cáncer per se, sea un factor que deba limitar la terapia, en especial, la cirugía, en este grupo de enfermos.

Este estudio tiene algunas limitaciones por el número reducido de pacientes y por su naturaleza retrospectiva. En relación a esta última, no fue posible obtener información en relación a algunas variables, particularmente el puntaje de LRINEC, que si bien tiene limitaciones en el paciente oncológico, permite una rápida estratificación de los pacientes y puede ayudar a una toma más eficiente de decisiones. Desafortunadamente, la introducción de la proteína C reactiva a nuestro laboratorio es posterior al 2008, fecha de inicio del estudio, además que, en muchas ocasiones, no se consultó al servicio de infectología, sino hasta después de la cirugía para ajuste de la terapia antimicrobiana. Aún con estas limitaciones, es uno de los pocos estudios exclusivos en pacientes oncológicos, además de estar realizado en un hospital Latinoamericano.

CONCLUSIONES

La fascitis necrosante es una infección grave de piel y tejidos blandos que requiere diagnóstico y tratamiento quirúrgico temprano para alcanzar los mejores desenlaces. En los pacientes con neoplasias hematológicas o tumores sólidos, sin importar el estadio clínico de la enfermedad se debe priorizar la pronta atención quirúrgica, ya que es el factor pronóstico más importante relacionado con la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Cocanour CS et al. Management and novel adjuncts of necrotizing soft tissue infections. *Surgical Infections*. Volume 18, Number 3, 2017
2. Napolitano LM. Severe soft tissue infections. *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 571–591
3. Psoinos CM et al. Contemporary trends in necrotizing soft-tissue infections in the United States. *Surgery*. 2013
4. Arif N et al. Deaths from necrotizing fasciitis in the United States, 2003-2013. *Epidemiol. Infect.* (2016), 144, 1338–1344
5. Light TD et al. Long-term outcomes of patients with necrotizing fasciitis. *Journal of Burn Care & Research*. January/February 2010
6. Brook I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *international journal of surgery* 6 (2008) 328 – 338
7. Keung EZ et al. Immunocompromised status in patients with necrotizing soft-tissue infection. *JAMA Surg*. 2013;148(5):419-426
8. Foo RM et al. Necrotizing fasciitis in hematological patients: Enterobacteriaceae predominance and limited utility of laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015
9. Wong CH et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No. 7
10. Eckmann C. The importance of source control in the management of severe skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:139–144
11. Endorf FW et al. Necrotizing Soft-Tissue Infections: Differences in Patients Treated at Burn Centers and Non-Burn Centers. *Journal of Burn Care & Research* Volume 29, Number 6
12. Light TD et al. Long-Term Outcomes of Patients with Necrotizing Fasciitis. *Journal of Burn Care & Research*. January/February 2010

13. Lee CY et al. Prognostic factors and monomicrobial necrotizing fasciitis: gram-positive versus gram-negative pathogens. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:5
14. Zhang X, Ran Y, Shao Y, Wang K, Zhu Y. Incidence and risk of severe infections associated with aflibercept in cancer patients: a systematic review and metaanalysis. *Br J Clin Pharmacol* / 81:1 / 33–40 / 33
15. Wong J. Bevacizumab is linked to cases of necrotising fasciitis. www.thelancet.com/oncology. Vol 14 June 2013
16. Gonzaga-Lopez A, Muñoz-Rodríguez J, Ruiz-Casado A. Necrotising fasciitis in a patient treated with FOLFIRI-aflibercept for colorectal cancer: a case report. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99: e225–e226
17. Fukuno K, Tsurumi H, Goto H, Oyama M, Tanabashi S, Moriwaki H. Genital Ulcers During Treatment with ALL-trans Retinoic Acid for Acute Promyelocytic Leukemia. *Lerrkerniu & Lymphornu*. Vol. 44. No. 11 (November 2003). pp. 2009-2013
18. Kumar D, Cortes-Penfield NW, El-Haddad H, Musher DM. Bowel Perforation Resulting in Necrotizing Soft-Tissue Infection of the Abdomen, Flank, and Lower Extremities. *Surgical Infections*. Volume 19, Number 5, 2018
19. Phan HH, Cocaunor CS. Necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 9 (Suppl.)
20. Hasham S, Matteucci P, Stanley PRW, Hart NB. Necrotising fasciitis. *BMJ* 2005; 330:830–3
21. Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong CH. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *BJS* 2014; 101: e119–e125
22. Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Jabre P, Chosidow O, Le Cleach L. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD011680.
23. Mills MK, Faraklas I, Davis C, Stoddard GJ, Saffle J. Outcomes from treatment of necrotizing soft-tissue infections: results from the National Surgical Quality Improvement Program database. *The American Journal of Surgery* (2010) 200, 790–797.

24. May AK, Stafford RE, Bulger EM, Heffernan D, Guillamondegui O, Bochicchio G, Eachempati SR. Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Surgical Infections*, Volume 10, Number 5, 2009