

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE BACTEREMIAS
ASOCIADAS A DAÑO DE MUCOSAS, EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL
ONCOLÓGICO DE ADULTOS.**

Rev/87/16

TESIS

PRESENTA

DR. VÍCTOR HUGO LOZANO FERNÁNDEZ

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
INFECTOLOGÍA**

INVESTIGADORA RESPONSABLE Y ASESORA

DRA. PATRICIA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO.

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.



No. Ref. INCAN/CI/700/16

Agosto 24' 2016

Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández
Investigadora Principal
Presente.

En relación a su solicitud del proyecto titulado: **"Características clínicas y microbiológicas de bacteremias asociadas a daño de mucosas, experiencia en un hospital oncológico de adultos"** (Rev/87/16), se autoriza la realización del mismo, debido a que es un estudio sin riesgo, ya que utilizaran material archivado en patología y expedientes clínicos, por lo tanto NO es necesaria la aprobación de un Consentimiento Informado.

Reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. David F. Cantú de León
Secretario del Comité de Investigación

INDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Antecedentes.....	6
Pregunta de Investigación.....	10
Hipótesis.....	11
Objetivos.....	12
Justificación.....	13
Metodología.....	14
Consideraciones éticas.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	28
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32
Anexo1.	35

RESUMEN

Objetivo. Describir las principales características clínicas y microbiológicas de las bacteremias asociadas a daño de mucosas comprobada por laboratorio (BDMCL) en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, se revisaron todos los casos de Bacteremias primarias nosocomiales (BPN) reportados por el comité de vigilancia de infecciones nosocomiales del INCan de enero 2013 a diciembre de 2015, cada episodio fue evaluado mediante revisión del expediente clínico-electrónico y aislamiento microbiológico del hemocultivo y clasificaron como BDMCL aquellos episodios que reunían los criterios de CDC/NHSN, 2013.

Resultados. Durante el periodo de estudio se reportaron 338 de bacteremias nosocomiales, 163 (48.2%) BPN, de las cuales 116 (71.2%) se reclasificaron como BDMCL, 76 (65.5%) eran hombres y la edad media fue 32 años (16-67), 84.5% tenían catéter venoso central, 92.2% tenía una neoplasia hematológica, (LAL (50%), LAM (18.%) y Linfoma No Hodgkin (13 %). La prevalencia de esquemas de quimioterapia utilizados previo al evento fue: HiperCVAD (25.9%), IdaFLAG (14.7%) y 7+3 (8.6%). La mediana de días de inicio de quimioterapia a inicio de neutropenia fue de 5.9 días, de inicio de neutropenia a inicio de fiebre y neutropenia fue 8.04 días. La mediana de la duración de neutropenia fue de 19.3 días y de hospitalización 27.9 días. Falleció el 31.9% de los cuales 78.4% atribuible a la BRDMCL. *E. coli* fue el microorganismo más frecuente (50.4%), de las cuales 56.5% fueron BLEE y 46.8% BLEE+AmpC. *E. faecium* representó 5.7%, 71.4% resistentes a vancomicina. *P. aeruginosa* representó 13.8% de aislamientos, 5.9% MDR y 23.5% XDR. En el análisis univariado el uso de aminos vasoactivas y la toxina positiva de *C. difficile* se asociaron significativamente a muerte.

Conclusión. : El 71% de la BP nosocomiales, son en realidad BDMCL, consideramos necesario incorporar esta nueva clasificación en la vigilancia de infecciones nosocomiales ya que estos episodios no están relacionados directamente con los procesos de atención clínicos y por ende no son prevenibles. Creemos que deben ser excluidos del registro de la prevalencia de infecciones nosocomiales, y reportados en un inciso aparte ya que son la consecuencia de la toxicidad de los esquema de quimioterapia. La mortalidad atribuible BDMCL es alta y las cepas aisladas son en un alto porcentaje MDR.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas a cuidados de la salud se encuentran dentro de las 10 principales causas de muerte en EE.UU.¹, de las cuales, en 2015 el 14% fueron causadas por bacteremias^{1,9}, todas clasificadas como CLABSI con alto costo sanitario, considerada como medida de calidad asistencial³. En pacientes oncológicos persisten las altas tasas de bacteremias intrahospitalarias a pesar de los programas y protocolos estandarizados en profilaxis y manejo de líneas vasculares, principalmente en paciente hematooncológicos con neutropenia grave secundaria a quimioterapia o en protocolo de trasplante⁴. El daño en la mucosa gastrointestinal es un efecto secundario muy común de la terapia citotóxica y del estado de neutropenia grave (menos de 500 neutrófilos/mm³ en sangre)⁶, favoreciendo la traslocación bacteriana⁵, factor no modificable por protocolos sanitarios intrahospitalarias, situación que hace necesaria una definición más específica de bacteremias en pacientes oncológicos³. Se desconoce la prevalencia de bacteremias por daño de mucosas en pacientes oncológicos en nuestro medio y el perfil de resistencia de los microorganismos aislados, importante para plantear terapias antimicrobianas empíricas óptimas, según protocolos de atención de pacientes con neutropenia y fiebre.

ANTECEDENTES

Las infecciones nosocomiales o asociadas a cuidados de la salud (IACS) son causa frecuente de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, considerada una de la 10 principales causas de muerte en EE.UU, con incremento considerable en el gasto en salud considerado en más de US\$ 5 mil millones. Así mismo, se asocia al aumento progresivo del perfil de resistencia en microorganismos comunes. Los 3 principales organismos resistentes a fármacos causan 35.000 IACS al año con 12.000 muertes¹. La infección asociada a cuidados de la salud se define como la Enfermedad localizada o sistémica resultante de una reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su (s) toxina (s) que no estaba presente al ingreso a estancia hospitalaria².

Las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la línea central [CLABSI, por sus siglas en inglés (*Central line-associated bloodstream infections*)] se consideran infecciones asociadas a cuidados de la salud, especialmente en pacientes oncológicos que presentan periodos prolongados de permanencia de líneas centrales para quimioterapia⁶.

Pacientes con enfermedades oncológicas frecuentemente presentan neutropenia por defectos en la producción celular, enfermedad subyacente y quimioterapia¹. Este tipo de inmunosupresión incrementa probabilidad de procesos infecciosos, principalmente con neutrófilos < 500 cel/mm³. La severidad de la neutropenia es clasificada de acuerdo con criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.⁷:

- Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm³.
- Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm³.
- Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm³.
- Grado 4 (Neutropenia grave): neutrófilos cuando hay < 500 células/mm³.

El riesgo de infecciones, principalmente bacterianas y fúngicas se incrementa de acuerdo al descenso del número de neutrófilos por milímetro cúbico de sangre⁷. Para 2014 *NHSN (National Healthcare Safety Network)* reportó en pacientes adultos, una prevalencia de bacteremias en pacientes en terapias intensivas con líneas centrales del 28% (18.000 casos), de las infecciones asociadas a cuidados de la salud reportadas 14% fueron bacteremias, que representa cerca de 41.000 casos, todos reportadas como *CLABS*^β.

Se describen como principales factores que incrementan probabilidad de bacteremia, la edad, enfermedad oncológica de base y la presencia de dispositivos invasivos o alteraciones hematológicas^{1,7}. La quimioterapia de neoplasias hematológicas o previas al transplante de células hematopoyéticas aumenta el

riesgo de translocación de bacterias intestinales a través de las membranas mucosas, con bacteriemia posterior¹⁰. También se asocian con lesiones de la barrera intestinal y contribuye al predominio de bacterias patógenas en el intestino¹¹. La terapia con antibióticos promueve la pérdida de la diversidad de la flora intestinal y la proliferación de organismos intestinales patógenos, con mayor espectro de resistencia^{10,12}.

Las bacteremias se clasifican en **Primarias** cuando no tienen foco infeccioso identificado y **Secundarias** cuando mismo microorganismo es aislado en un sitio de infección identificado y es origen de la misma⁷.

Actualmente *NHSN* recibe informes de *CLABSI* de más de 4,000 hospitales de cuidados intensivos en los Estados Unidos, se informan como una medida de calidad de atención médica y se utilizan para determinar el reembolso a aseguradoras quienes no se hacen responsables por los gastos que generen estas infecciones relacionadas a la atención hospitalaria³.

Se ha discutido sobre la definición de *CLABSI* propuesta por *NHSN* por la escasa especificidad en ciertas poblaciones de pacientes, como en pacientes oncológicos con bacteremias, especialmente en neutropenia, sin presencia de la línea central y en quienes se proponen mecanismos como la translocación de bacterias a través de la mucosa no intacta. Distinguir las bacteremias relacionadas a líneas centrales de las que se producen por otros mecanismos podría facilitar su prevención y conocer el verdadero impacto en la epidemiología hospitalaria y la evolución de los pacientes^{4,9,13,14}.

Por estas razones, desde 2013, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y *NHSN*¹⁵ para bacteremias relacionadas a cuidados de la salud propusieron dividir las en:

1. Bacteremias relacionadas a líneas centrales (BRLC) - [*Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI)*].
2. Bacteremias por daño de mucosas confirmada por laboratorio (BDMCL) - [*Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection (MBI-LCBI)*] o No relacionadas a líneas centrales.

Estas modificaciones se basaron en opinión de expertos sin evidencia clínica que apoyara esta estratificación. Una de las características principales de las BDMCL es que no se afectan por las medidas de prevención BRLC. Para las BDMCL se propusieron los siguientes criterios¹⁵:

Criterio 1: Paciente de cualquier edad con al menos una espécimen sanguíneo identificado mediante análisis microbiológico basado o no en cultivo, con SÓLO organismos intestinales de la lista de organismos BDMCL (anexo 1).

El paciente debe cumplir con al menos uno de las siguientes condiciones:

1. Receptor de Trasplante de Células madre hematopoyéticas en el último año con uno de los siguientes hallazgos:
 - Enfermedad Injerto contra huésped, gastrointestinal Grado III o IV.
 - Diarrea ≥ 1 L en 24 h (o ≥ 20 mL/kg en 24 h en < 18 años) con inicio o dentro de los 7 días antes de toma de muestra de hemocultivo Positivo.
2. Neutropenia por al menos 2 días < 500 células/mm³ dentro de 7 días que incluye fecha de toma de hemocultivo positivo, 3 días antes o después.

Criterio 2: Paciente de cualquier edad con al menos dos muestras de sangre identificadas por un método de análisis microbiológico basado en cultivo o no, con sólo *Streptococcus* del grupo viridans pero ningún otro microorganismo.

El paciente debe cumplir con al menos uno de las siguientes condiciones:

1. Receptor de TAloCMH en el último año con uno de los siguientes hallazgos:
 - Enfermedad Injerto contra huésped, gastrointestinal Grado III o IV.
 - Diarrea ≥ 1 L en 24 h (o ≥ 20 mL/kg en 24 h en < 18 años) con inicio o dentro de los 7 días antes de toma de muestra de hemocultivo Positivo.
1. Neutropenia por al menos 2 días < 500 células/mm³ dentro de 7 días que incluye fecha de toma de hemocultivo positivo, 3 días antes o después.

Criterio 3: Pacientes ≤ 1 año de edad con al menos uno de los siguientes signos y síntomas: fiebre, hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), apnea o bradicardia y germen concomitante de piel, con al menos un hemocultivo positivo o identificación por prueba microbiológica no basada en cultivo de *Streptococcus* del grupo viridans sin otro microorganismo.

El paciente con uno de estos criterios debe cumplir con las siguientes características:

1. Receptor de trasplante de médula ósea en el último año presentando al menos uno de los siguientes cuadros en el momento del hemocultivo:
 - Enfermedad Injerto contra Huésped (Grado III-IV) del aparato digestivo.
 - ≥ 1 litro de diarrea en 24 h (o ≥ 20 mL/kg en 24 h para pacientes < 18 años) con comienzo dentro de los 7 días previos al hemocultivo.
2. Neutropenia < 500 cells/mm³ dentro de los 3 días previos al hemocultivo.

Como gérmenes concomitantes de piel se consideran difteroides (*Corynebacterium spp*), *Bacillus spp* (no *B anthracis*), *Propionibacterium sp*, *Staphylococcus coagulasa negativo* (incluyendo *S. epidermidis*), *Streptococcus* del grupo viridans, *Aerococcus spp*, *Micrococcus spp*.

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) en México, un aumento progresivo de las bacteremias primarias, acorde con el aumento de pacientes que reciben quimioterapia con tasas desde 0.12/100 egresos hospitalarios en 1986 hasta 1.16/100 egresos hospitalarios en 1996, siendo las bacterias gramnegativas la causa de cerca del 65% de las infecciones documentadas por cultivos, datos publicados en el año 2000¹⁶.

En los datos reportados por *Metzger y cols*⁴, así como *Torres y cols*¹⁷, se observa un incremento en las bacteremias no asociadas a catéteres vasculares sin foco identificado, no susceptibles a las políticas de prevención implementados por el comité de vigilancia de infecciones nosocomiales en cuanto al manejo de líneas vasculares y a infecciones nosocomiales, contrario a las bacteremias relacionadas a catéteres centrales en las que si se ha observado una disminución en las tasas de presentación.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de Bacteremias Relacionadas a Daño de Mucosas confirmadas por laboratorio clasificadas como bacteremias primarias por el programa de vigilancias de infecciones nosocomiales en el INCAN de 2013 a 2015?

¿Cuáles son las características clínicas y microbiológicas de los episodios de clasificados como BDMCL?

HIPÓTESIS

De las Bacteremias Primarias Nosocomiales registradas por el programa de vigilancias de infecciones nosocomiales en el INCAN de 2013 a 2015, más del 50% corresponden a BDMCL.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

- Describir las principales características clínicas y microbiológicas de las bacteremias asociadas a daño de mucosas comprobada por laboratorio (BDMCL) en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

SECUNDARIOS

- Describir los microorganismos aislados y su perfil de susceptibilidad en bacteremias BDMCL.
- Reclasificar las bacteremias primarias nosocomiales utilizando criterios de bacteremias relacionadas a daño de mucosas en el INCan.

JUSTIFICACIÓN

Aunque en la actualidad se han publicado estudios en donde se describe una diferencia marcada entre BRLC y BDMCL en cuanto a morbilidad, mortalidad, respuesta a medidas preventivas y costo en salud, en nuestro medio no hay estudios publicados sobre la prevalencia, o características clínicas o microbiológicas de BDMCL. Es prioritario identificar los episodios de BDMCL en nuestro hospital, clasificadas inicialmente como bacteremias primarias nosocomiales, para conocer el impacto real de las medidas de intervención en otras bacteremias como las relacionadas a catéteres.

Para el manejo de las bacteremias en pacientes neutropénicos, tiene un gran impacto en la sobrevida el manejo adecuado empírico antibiótico (manejo de Fiebre y Neutropenia), por lo que se hace necesario conocer las características microbiológicas de los eventos de BDMCL para proponer medidas de manejo inicial efectivas que ayuden a disminuir mortalidad y estancia hospitalaria de acuerdo con los microorganismos más comunes relacionados y la terapia efectiva de acuerdo al perfil de susceptibilidad a antimicrobianos.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, con revisión de registros de bacteremias nosocomiales del comité de vigilancia de infecciones nosocomiales de Instituto Nacional de Cancerología en periodo de Enero 1 de 2013 hasta Diciembre 31 de 2015. Se realiza reclasificación de eventos acuerdo a los nuevos criterios de CDC de BRDM (*MBI-LCBI*) - (abril 2015 – Enero 2017) por al menos 3 observadores.

Se realiza revisión de expedientes clínicos electrónicos de pacientes con episodios de bacteremias relacionadas a daño de mucosas. Así mismo se hace revisión de aislamientos microbiológicos y estudio de susceptibilidad antimicrobiana en hemocultivos, registrados en laboratorio de microbiología del Instituto Nacional de Cancerología.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Episodios de bacteremias primarias nosocomiales registradas por el comité de vigilancia de infecciones nosocomiales del INCAN entre Enero 1 de 2013 hasta Diciembre 31 de 2015.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Información incompleta en expediente clínico.
- Bacteremia relacionada a Catéteres*.
- Bacteremias secundarias**.
- Hemocultivos reportados como contaminación.

VARIABLES
<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad de base.• Edad, género, comorbilidades.• Quimioterapia: tipo, ciclo.• Neutropenia: Fecha, número de eventos, duración.• Días entre quimioterapia e inicio de neutropenia• Fiebre y Neutropenia: Fecha, número de eventos, duración.• Días entre inicio de neutropenia y fiebre & neutropenia,• Bacteremia: fecha de toma de hemocultivo, número de evento, aislamiento, perfil de resistencia antimicrobiana, presencia de BLEE – AmpC.

- Tiempos de desarrollo de los hemocultivos por origen (catéter – periférico)
- Hemocultivos de control a las 48 horas.
- CVC: presencia, retiro, cultivos.
- Presencia de dolor abdominal, días.
- Presencia de Neumonía.
- Presencia de Mucositis, clasificar por grado
- Presencia de diarrea, número de episodios.
- Toxina *C. difficile*.
- Desenlaces: Curación, fallecimiento.
- Complicaciones.
- Muerte atribuible a Bacteremia.
- Mortalidad a 30 días, 3 meses, 6 meses, 12 meses.

Análisis Estadístico:

Análisis retrospectivo de datos obtenidos de expedientes clínicos, registros del Comité de vigilancia de infecciones nosocomiales y del Laboratorio de Microbiología. Las variables cualitativas; se analizaron con frecuencias absolutas y relativas; las cuantitativas, con desviación estándar de la media \pm con rango. Los pacientes se estratificaron por edad, género, tipo de neoplasia, estadio de neoplasia, tipo de tratamiento, mortalidad, falla virológica y falla inmunológica. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher y las variables continuas mediante la T de student o la prueba de Mann-Whitney.

Los resultados se expresarán como Hazard ratio (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC). Se realizarán comparación entre los grupos con la prueba de log-rank. Una $p < 0,05$ se considerará significativa

Para el análisis de los datos se usó el programa SPSS Statistics 21 (IBM).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

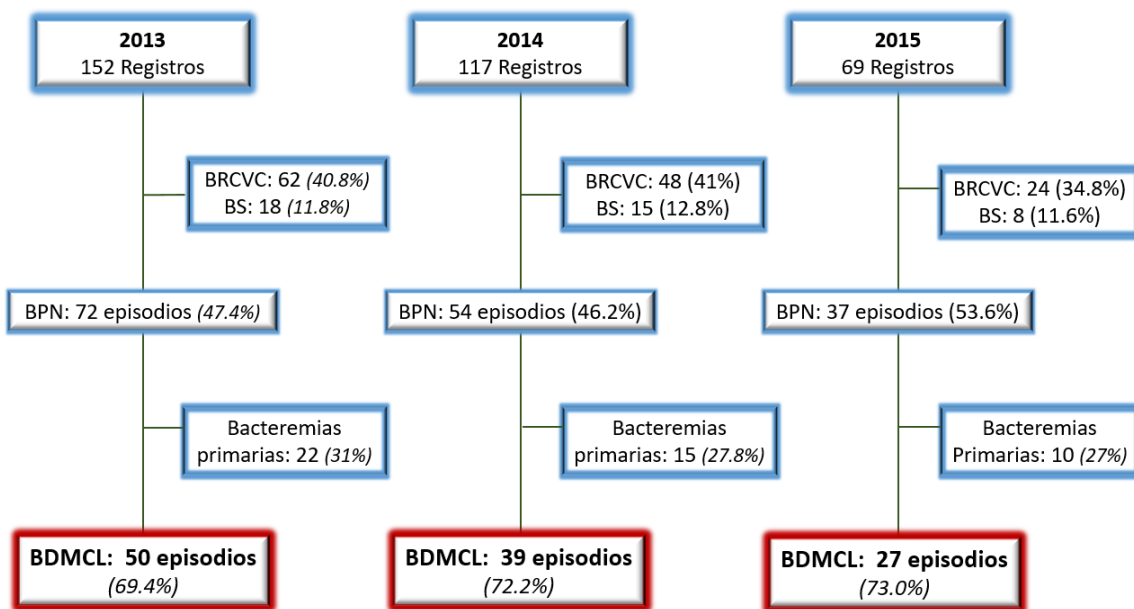
El presente trabajo observacional fue aprobado por el comité de bioética e investigación del Instituto Nacional de Cancerología; conforme los estatutos internacionales, clave de autorización Rev/87/16. Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: Título segundo, capítulo I, Artículo 14, Sección V y Título cuarto capítulo I, Artículo 75, Sección I-VII y artículo 79.

No se realizó ninguna intervención en el estudio. Sin conflicto de intereses para este estudio. Se cumplen con normas de manejo de datos y confidencialidad de la información.

RESULTADOS

En el INCAN entre Enero de 2013 y Diciembre de 2015 se reportaron 338 eventos de bacteremias nosocomiales, 152 en 2013, 117 en 2014 y 69 en 2015. Al reclasificar las bacteremias reportadas según criterios del INCAN, se encontró que en 2013, el 40.8% cumplían criterios de bacteremia relacionada a catéter venoso central (BRCVC), 11.8% de bacteremia secundaria (BS) y 47.4% de BPN. Para 2014, 41% se reclasificaron como BRCVC, 12.8% como BS y 46.2% como bacteremia primaria nosocomial (BPN). En 2015, 34.8% se reclasificaron como BRCVC, 11.6% como BS y 53.6% como BPN. Con los criterios de CDC-NHSN se reclasificaron las BPN en BDMCL reportando para 2013 69.4%, en 2014 72.2% y en 2015 73%. Las BPN que no cumplían con criterios para BDMCL, principalmente por microorganismos aislados no incluidos en anexo 1 se reclasificaron como bacteremias primarias (Fig. 1).

Figura 1. PRESENTACIÓN DE DATOS GENERALES

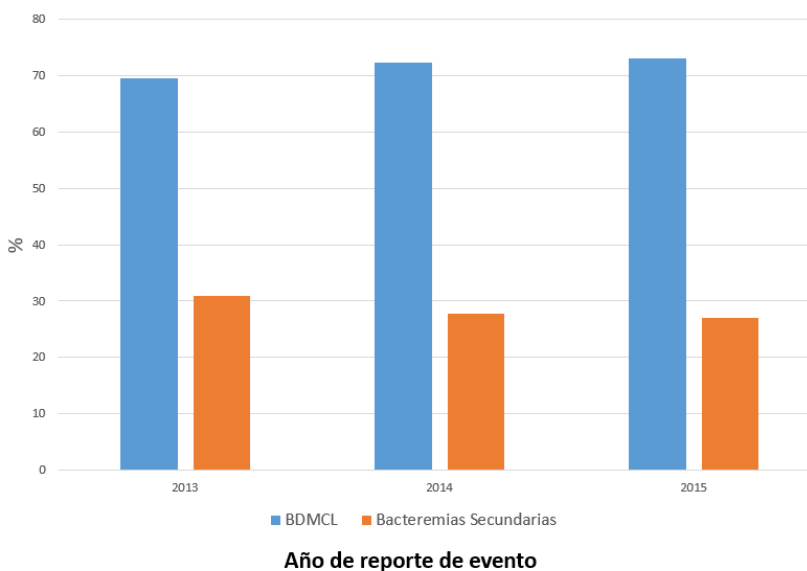


BRCVC: Bacteremia relacionada a catéter venoso central; BS: Bacteremia secundaria; BPN: Bacteremia primaria nosocomial; BDMCL: Bacteremia por daño de mucosas comprobada por laboratorio.

No se encontró diferencia significativa porcentual en los eventos reclasificados como BDMCL y bacteremias primarias en los 3 años reportados (Fig. 2). La disminución de eventos totales reportados en 2015 corresponde a disminución de casos admitidos en INCAN para quimioterapia.

En total se reportaron en los 3 años de estudio, 116 casos reclasificados como BDMCL, el 92.2% de los pacientes ingresados a cargo de Hemato-oncología y el 7.8% a cargo de Oncología, en su mayoría de género masculino (65.5%), distribuidos por edad con el 50.9% menores de 30 años y 82.8% menores de 50 años. El 79% de los pacientes no presentaban ninguna comorbilidad conocida, y en los pacientes con comorbilidades, DM fue la patología más común con 9.5% de los casos, seguida por HAS con 6.9% de los casos. De los casos reclasificados como BDMCL, se reportó fallecimiento en el 31.9% (37 casos) de los cuales el 78.4% (25% del total de casos) se atribuyeron a bacteremia (tabla 1).

Figura 2. Distribución de pacientes con eventos de BDMCL, Bacteremias secundarias y año de reporte.



BDMCL: Bacteremias por daño de mucosas confirmadas por laboratorio.

Tabla 1. Descripción de pacientes con eventos de BDMCL, variables y distribución por año y servicio de admisión.

VARIABLE	TOTAL n = 116 (%)	2013 n = 50 (%)		2014 n = 39 (%)		2015 n = 27 (%)	
		HEMATOL n = 48 (96.0)	ONCOL n = 2 (4.0)	HEMATOL n = 38 (97.4)	ONCOL n = 1 (2.6)	HEMATOL n = 21 (77.8)	ONCOL n = 6 (22.2)
GÉNERO (Masculino)	76 (65.5)	30 (62.5)	2 (100)	26 (68.4)	1 (100)	12 (57.1)	5 (83.3)
EDAD	32 (16-67)	32 (16-67)	32 (24-40)	32 (16-67)	17	32 (16-67)	40 (18-57)
GRUPO DE EDAD							
Menor de 20 años	27 (23.3)	17 (35.4)	0	7 (18.4)	1 (100)	3 (14.3)	1 (16.7)
20 – 29	32 (27.6)	9 (18.8)	1 (50.0)	15 (39.5)	0	5 (23.8)	1 (16.7)
30 – 39	19 (16.4)	5 (10.4)	0	6 (15.8)	0	6 (28.6)	2 (33.3)
40 – 49	18 (15.5)	8 (16.7)	1 (50.0)	5 (13.2)	0	5 (23.8)	1 (16.7)
50 – 59	16 (37.8)	7 (14.6)	0	4 (10.5)	0	1 (4.8)	1 (16.7)
60 – 69	4 (3.4)	2 (4.2)	0	1 (2.6)	0	1 (4.8)	0
70 o más	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
COMORBILIDADES							
Ninguna	92 (79.3)	38 (79.2)	2 (100)	29 (76.3)	1 (100)	16 (76.2)	4 (66.7)
DM	11 (9.5)	3 (6.3)	0	4 (10.5)	0	3 (14.3)	1 (16.7)
HAS	7 (6.9)	4 (8.3)	0	0	0	3 (14.3)	1 (16.7)
VIH	2 (1.7)	1 (2.1)	0	1 (2.6)	0	0	0
TB Pulmonar	2 (1.7)	0	0	2 (5.3)	0	0	0
Otros	7 (6.0)	4 (8.3)	0	2 (5.3)	0	1 (4.8)	0
Fallecimiento	37 (31.9)	13 (27.1)	2 (100)	11 (28.9)	0	6 (28.6)	5 (83.3)
Muerte por Bacteremia	29 (25.0)	10 (20.8)	2 (100)	8 (21.1)	0	4 (19.0)	5 (83.3)

BDMCL: Bacteremias por daño de mucosas confirmadas por laboratorio; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensión Arterial Sistémica; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; TB: Tuberculosis.

En los pacientes ingresados por el servicio de Hemato-oncología con BDMCL, el diagnóstico más común fue Leucemia Aguda Linfoblástica con 48.6%, seguida de Leucemia Aguda Mielocítica con 19.6% y Linfoma Difuso de Células Gigantes B con 8.4%. En los pacientes con BDMCL ingresados por Oncología, el diagnóstico más común fue Tumor germinal no seminomatoso con 44.4% y seminoma clásico con 22.2% (Tabla 2, Fig. 3 y 4).

Tabla 2. Distribución por diagnósticos de ingreso en pacientes con BDMCL.

DIAGNÓSTICO	% TOTAL	% POR GRUPO	N
Neoplasias Hematológicas			
Leucemia Aguda Linfoblástica	44.8	48.6	52
Leucemia Aguda Mielocítica	18.1	19.6	21
Leucemia Linfocítica Crónica	0.9	0.9	1
Linfoma Hodgkin	1.7	1.9	2
LDCGB	7.8	8.4	9
Leucemia/Linfoma Linfoblástico	5.2	5.6	6
Leucemia Mielocítica Crónica	0.9	0.9	1
Otros LNH	5.2	5.6	6

Mieloma Múltiple	2.6	2.8	3
Anemia Aplásica	3.5	3.7	4
Síndrome Mielodisplásico	0.9	0.9	1
Sarcoma Mieloide	0.9	0.9	1
Neoplasias no Hematológicas			
TGnS	3.5	44.4	4
Seminoma clásico	1.7	22.2	2
Sarcomas	0.9	11.1	1
CaCU	0.9	11.1	1
Melanoma	0.9	11.1	1

LDCGB: Linfoma Difuso de Células Gigantes B; LNH: Linfoma No Hodgkin; TGnS: Tumor germinal no seminomatoso; CaCU: Carcinoma cervico-uterino.

En los pacientes hemato-oncológicos con BDMCL, el tipo de quimioterapia fue variada, según el tipo de neoplasia o recaída, dentro de las cuales HiperCVAD fue la más comúnmente indicada en 25.9% de los casos, seguida de IdaFLAG con 14.7%, 7+3 con 8.6% y R-CHOP con 5.2% (tabla 3).

Figura 3. Principales diagnósticos de ingreso en pacientes hemato-oncológicos con BDMCL.

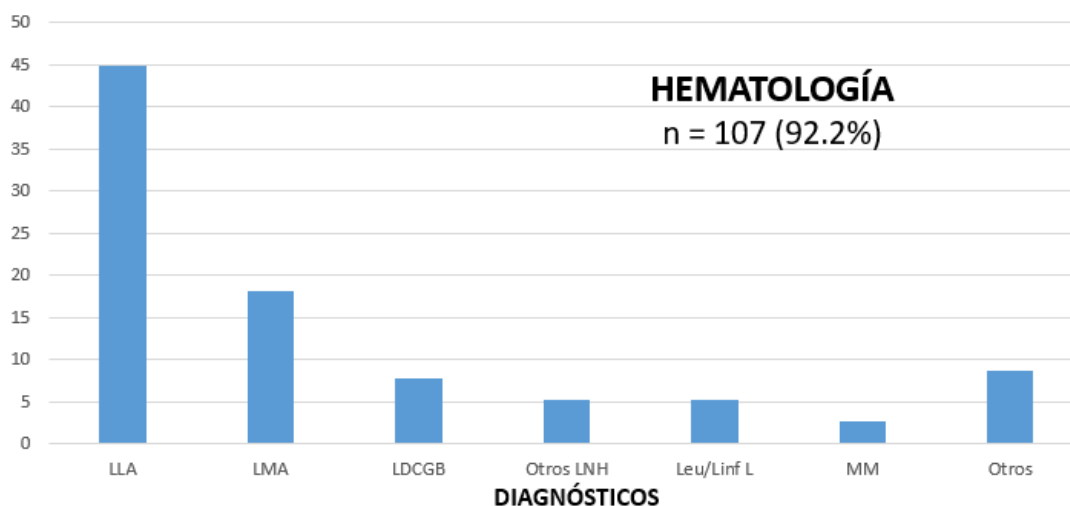
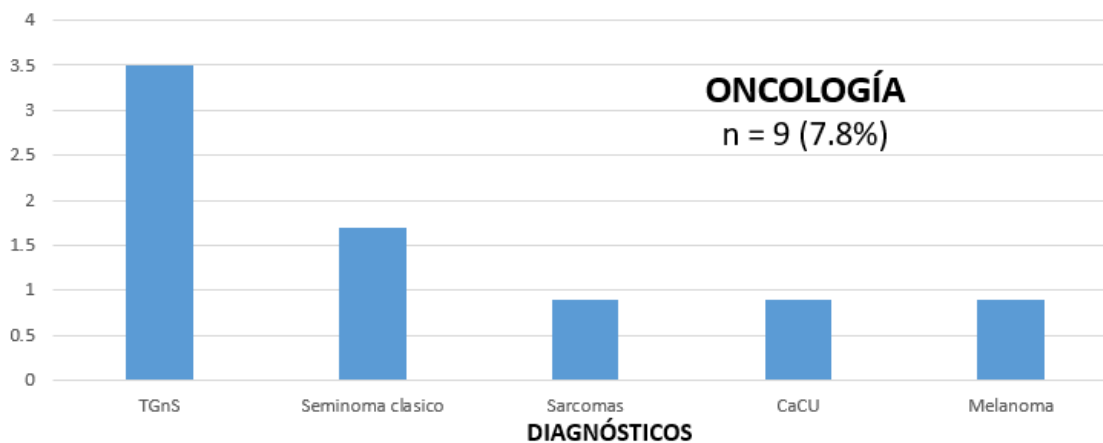


Figura 4. Principales diagnósticos de ingreso en pacientes oncológicos con BDMCL.



LLA: Leucemia Linfoide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda, Linfoma; LDCGB: Linfoma Difuso de Células Gigantes B; LNH: Linfoma No Hodgkin; MM: Mieloma Múltiple, TGnS: Tumor germinal no seminomatoso; CaCU: Carcinoma cervico-uterino.

De los pacientes reclasificados como BDMCL, el 84.5% presentaban catéter venoso central para aplicación de quimioterapia, aquellos que no presentaban catéteres centrales presentaron neutropenia posterior a quimioterapia por vía intravenosa periférica o como causa de enfermedad de base (tabla 4).

En estos pacientes se reportaron pocos síntomas adicionales a la sensación de fiebre y/o escalofrío relacionados a la bacteremia, entre ellos el 7.8% con síntomas respiratorios (tos, congestión nasal, disnea) y el 17.2% de dolor abdominal, probablemente relacionados a inflamación o daño de mucosas descritos en neutropenia grave y por efecto tóxico de quimioterapia (tabla 4).

Tabla 3. Frecuencia de quimioterapias administradas a pacientes con BDMCL.

Tipo Quimioterapia	%	N
HiperCVAD	25.9%	30
7 + 3	8.6%	10
IdaFLAG	14.7%	17
R-CHOP	5.2%	6
HiDAC	4.3%	5
BEP	1.7%	2
R-ICE	1.7%	2
MEC	3.5%	4
TAlóCMH	4.3%	5
POMP	1.7%	2
BFM-90	2.6%	3
Otros	8.0%	9
Ninguno	2.6%	3

HiperCVAD: Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina (doxorubicina), Dexametasona; 7+3: 3 días de Antraciclina (Daunorrubicina, Mitoxantrona ó Idarrubicina) y 7 días de Citarabina; IdaFLAG: Idarrubicina, Fludarabina, Ara-C (Citarabina), Factor estimulante de colonias; R-CHOP: Rituximab, Ciclofosfamida, Hidroxi-daunorrubicina, Oncovin (Vincristina), Prednisona; HiDAC: "High Dose" Ara-C (Citarabina); BEP: Bleomicina, Etopósido, Platino (Cisplatino); R-ICE: Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido; MEC: Mitoxantrona, Etopósido, Citarabina; TAlóCMH: Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas; POMP: Prednisona, Oncovin (Vincristina), Metotrexate, Purinetol (Mercaptopurina), BFM-90: "Berlin-Frankfurt-Münster".

Del total de pacientes con BDMCL, solo el 68.1% registraron hemocultivos de control a las 48 horas. Se recomienda dentro del manejo de las bacteremias, tomar hemocultivos de control las 48 horas para evaluación temprana de efectividad de terapia antimicrobiana, así como para evaluar persistencia de focos no controlados

o de requerimiento quirúrgico (Endocarditis, biofilm, abscesos, catéteres o dispositivos infectados, etc). Dentro de los motivos de egreso se describe el estado de mejoría en la mayoría de pacientes con 62.1%, defunción en 33.6% de pacientes y 4.3% por alta voluntaria (tabla 4).

Tabla 4. Presencia de catéter, síntomas relacionados, toma de hemocultivos de control y motivo de egreso en pacientes reclasificados como BDMCL.

VARIABLE	N	%
<i>Presencia de Catéter Central</i>		
Sí	98	84.5
No	18	15.5
<i>Dolor abdominal</i>		
Sí	20	17.2
No	96	82.8
<i>Síntomas Respiratorios</i>		
Sí	9	7.8
No	107	92.2
<i>Hemocultivo a las 48 horas</i>		
Sí	79	68.1
No	37	31.9
<i>Motivo de egreso</i>		
Mejoría	72	62.1
Defunción	39	33.6
Alta Voluntaria	5	4.3

El principal criterio que clasifica a las bacteremias asociadas a cuidados de la salud como BDMCL es la Neutropenia por considerarse el principal factor de riesgo en pacientes que reciben quimioterapia, principalmente en enfermedades hemato-oncológicas. En nuestros pacientes reclasificados como BDMCL, el promedio de días entre la aplicación de quimioterapia y desarrollo de neutropenia grave (<500 neutrófilos/mm³) fue de 5.87 días, con media de duración de 19.25 días, y media de días desde el inicio de la neutropenia al inicio de fiebre de 8.04 días, con duración de fiebre y neutropenia de 3.75 días. Se registró una media de 2.88 episodios de neutropenia por paciente en el grupo de BDMCL, con estancia hospitalaria de 27.93 días (tabla 5).

Tabla 5. Media de días de duración entre quimioterapia, neutropenia, fiebre, días de hospitalización, y eventos de neutropenia en pacientes con BDMCL.

Variable	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Días Quimio Vs. Neutropenia	5.87	3.47	0	28
Eventos Neutropenia	2.88	2.70	1	14
Duración neutropenia (días)	19.25	18.54	1	120
Días inicio Neutropenia Vs. F&N	8.04	13.23	1	108
Duración F&N	3.75	2.63	1	13
Días Hospitalización	27.93	18.37	2	106

F&N: Fiebre & Neutropenia.

En pacientes con BDMCL no hubo relación entre duración de quimioterapia, eventos de neutropenia, días de duración entre quimioterapia y neutropenia, duración de F&N, días de hospitalización e ingreso a UTI con mortalidad. Se observó relación significativa entre uso de aminas equivalente a estado de choque séptico y la falta de toma de hemocultivos de control con mortalidad. Esta última probablemente por mortalidad en las primeras 48 horas de ingreso sin oportunidad a toma de estudios de control (tabla 6).

Tabla 6. Relación entre variables clínicas y mortalidad en pacientes con BDMCL.

VARIABLE	MORTALIDAD		t /Chi2	Valor de p
	Si	No		
Duración neutropenia	20.90	14.46	-1.6	0.1
Eventos neutropenia	2.83	3.00	0.3	0.6
Días Quimio Vs. Neutropenia	5.81	6.03	0.3	0.6
Duración F&N	3.95	3.13	-1.5	0.1
Número bacteremia	1.20	1.13	-0.8	0.2
Hemocultivo a 48 h (no)	37.9%	13.8%	-2.5	0.0
Resultado de hemocultivo a 48 h (negativos)	83.3%	92.3%	1.1	0.9
Días hospitalización	28.43	26.45	-0.5	0.3
Ingreso UCI (no)	88.5%	93.1%	0.7	0.8
Días UCI	0.66	0.66	0.0	1.0
Uso aminas (no)	63.2%	93.1%	3.2	0.0

F&N: Fiebre & Neutropenia; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

En cuanto a las variables clínicas presentes en los pacientes con BDMCL, solo hubo relación estadísticamente significativa con la presencia de colitis por *C. difficile* con toxina A/B positiva cuya mortalidad fue de 100% en pacientes con neutropenia y fiebre (tabla 7).

Tabla 7. Relación entre variables clínicas y mortalidad en pacientes con BDMCL.

VARIABLES	Muerte		t /Chi2	p<0.000
	Si	No		
Dolor Abdominal	81.6%	86.2%	0.6	0.7
Síntomas Respiratorios	92.0%	93.1%	0.2	0.6
Mucositis	83.7%	86.2%	0.3	0.6
No	26	77	0.0	1.0
Grado II	2	7		
Grado III	1	3		
Diarrea	65.6%	69.0%	0.3	0.6
Toxina <i>C. difficile</i>	100.0%	66.7%	-3.6	0.0

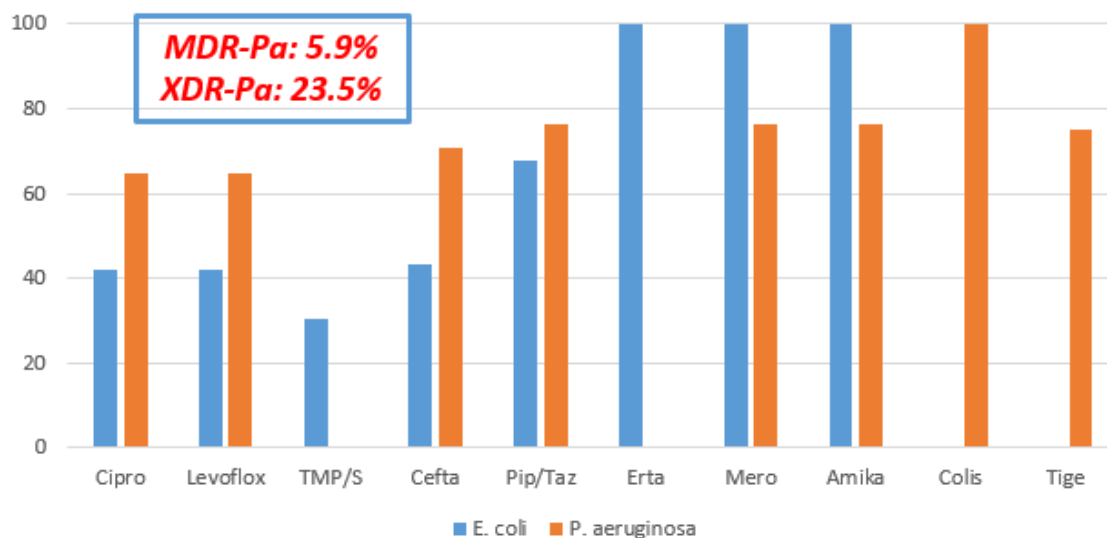
En hemocultivos tomados a pacientes con eventos de BDMCL se reportaron 123 aislamientos entre bacterias y hongos, con predominio de enterobacterias con 64.2%. Los principales microorganismos aislados de hemocultivos de pacientes con eventos de BDMCL son *E. coli* con 50.41% de todos los aislamientos y el 54.9% de los aislamientos bacterianos, seguido de *P. aeruginosa* con 13.82% de todos los aislamientos y el 15% de los aislamientos bacterianos. Los cocos gram positivos se identificaron en el 12.2% de todos los aislamientos y en 13.3% de los aislamientos bacterianos, siendo los principales *E. faecium* con 5.7% y *S. mitis* con 4.1% de todos los aislamientos. Hongos se identificaron en el 8.1% de los aislamientos, principalmente *C. tropicalis* con 3.3% de todos los aislamientos y 40% de aislamientos fúngicos (tabla 7).

Tabla 7. Aislamientos microbianos de hemocultivos en pacientes con eventos de BDMCL.

AISLAMIENTO	N	% TOTAL	% GRUPO
Bacterias			
<i>E. coli</i>	62	50.41	54.87
<i>K. pneumoniae</i>	8	6.50	7.08
<i>P. aeruginosa</i>	17	13.82	15.04
<i>E. faecalis</i>	1	0.81	0.89
<i>E. faecium</i>	7	5.69	6.19
<i>E. cloacae</i>	5	4.07	4.42
<i>E. aerogenes</i>	1	0.81	0.89
<i>M. morgani</i>	1	0.81	0.89
<i>Salmonella Grupo D</i>	1	0.81	0.89
<i>S. mitis</i>	5	4.07	4.42
<i>K. oxytoca</i>	2	1.63	1.77
<i>R. ornithinolitica</i>	1	0.81	0.89
<i>S. cristatus</i>	1	0.81	0.89
<i>S. sanguis</i>	1	0.81	0.89
Hongos			
<i>C. albicans</i>	2	1.63	20
<i>C. tropicalis</i>	4	3.25	40
<i>C. glabrata</i>	2	1.63	20
<i>C. krusei</i>	2	1.63	20

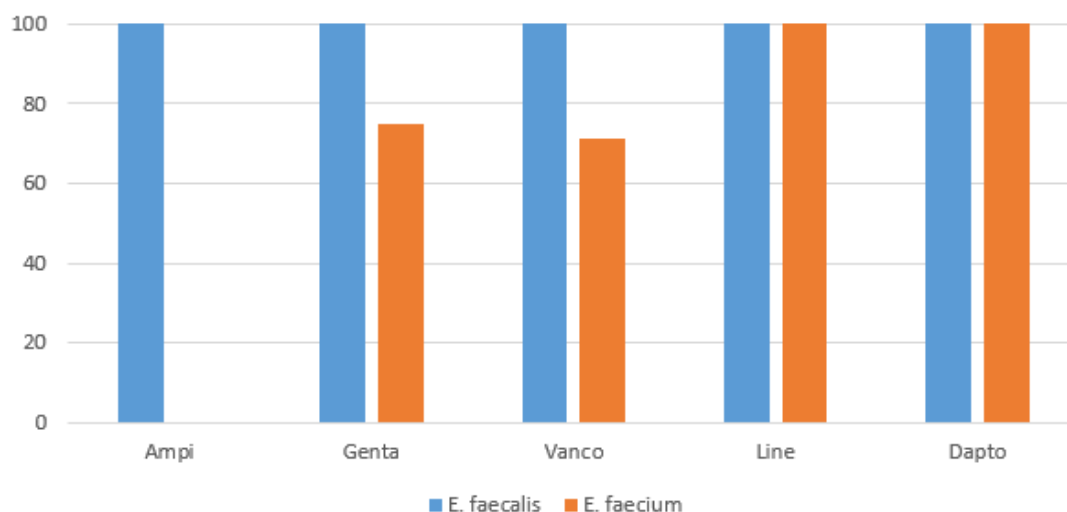
En cuanto al perfil de resistencia antimicrobiana de los principales microorganismos aislados, el 56.5% de las *E. coli* presentan BLEE, el 48.4% presentan un perfil que sugiere presencia de AmpC y el 46.8% presentan un patrón mixto BLEE y AmpC. *P. aeruginosa* presenta resistencia a Cefalosporinas de cuarta generación (Ceftazidime) o MDR en 5.9% y resistente a 3 medicamentos efectivos (quinolonas, cefalosporinas y Meropenem) o XDR en 23.5% (Fig 5). *E. faecalis* se mostró susceptible a ampicilina y vancomicina, *E. faecium* reporto resistencia a ampicilina en 100% y a vancomicina en 28.6% (Fig. 6). Solo 1 aislamiento de 4 (25%) de *C. tropicalis* reportó resistencia a Fluconazol, los otros 9 aislamientos de *Candida spp.*, reportaron sensibilidad a dicho antifúngico.

Figura 5. Perfil de susceptibilidad de *E. coli* y *P. aeruginosa* a principales antimicrobianos, aislados de pacientes con BDMCL



MDR-Pa: *Pseudomonas aeruginosa* MDR; XDR-Pa: *Pseudomonas aeruginosa* XDR.

Figura 6. Perfil de susceptibilidad de *E. faecalis* y *E. faecium* a principales antimicrobianos, aislados de pacientes con BDMCL



DISCUSIÓN

El presente es el primer estudio en la región que discrimina las BDMCL en Hospital Oncológico y en pacientes adultos, analiza el perfil de susceptibilidad antimicrobiana en los aislamientos reportados en estos pacientes y analiza mortalidad asociada a estos eventos. Estudios publicados hasta 2016 en centros oncológicos en EEUU y el norte de México se realizaron en población pediátrica^{17,18}.

Encontramos que el 71.5% de las bacteremias primarias corresponden a BDMCL, superior al 47% reportado por Dandoy y cols.¹⁹, en Hospital Pediátrico en Cincinnati en pacientes con TMO y al 44.7% reportado por Epstein y cols.²⁰, del NHSN en 2013. En estudio en centro pediátrico de oncología en Tijuana, México, de 55 eventos CLABSI, 24 (44%) cumplían con criterios de BRDMCL¹⁷. En otro estudio retrospectivo realizado por Balian y cols., en pacientes pediátricos con trasplante alogénico de células madre (TACM), reclasificaron las bacteremias reportadas como relacionadas a líneas centrales, 36% cumplían con criterios de BDMCL¹⁸.

En 2017 se publicó un estudio de *National Healthcare Safety Network (NHSN)*, donde analizaron los datos reportados de hospitales oncológicos e infantiles en EE.UU. De 19,130 casos reportados como BRLC o CLABSI, 2,017 (10.5%) cumplían la definición de BDMCL⁶. Las estrategias adoptadas por el Comité de vigilancia de infecciones nosocomiales han tenido impacto en la disminución de las tasas de BRLC, tal como se ha descrito en estudios previos relacionados, los cuales justificaron la discriminación entre BDLC y BDMCL^{4,6,18,21}.

E. coli es el microorganismo más frecuentemente aislado en estudios publicados de BRDMCL, con el 50.4% de los casos en nuestro estudio, a diferencia de otros estudios en donde se reporta con frecuencias entre 23.7% y 32%^{4,17,20}. Observamos aumento en tasas de *E. coli* BLEE con respecto a estudios publicados de nuestro hospital en 2005²², así como una tasa considerable de *E. coli* expresando AmpC y BLEE + AmpC no reportados previamente. Estos hallazgos son importantes en la propuesta de tratamientos empíricos recomendados en los pacientes con neutropenia & fiebre en pacientes oncológicos, ya que por las altas tasas de BLEE en nuestro medio (>20%) no se indicaría el manejo con cefalosporinas de 3^a generación, y por la presencia de BLEE + AmpC, tampoco se recomendaría el uso de Piperacilina/Tazobactam. Las alternativas en nuestro contexto de resistencias se indicaría el manejo empírico con Carbapenémicos y/o aminoglucósidos como la amikacina. No encontramos estudios con reporte de susceptibilidad de microorganismos aislados en eventos de BDMCL.

Se plantea que las tasas de resistencia antimicrobiana reportadas son reflejo del incremento en el uso empírico de antibióticos de amplio espectro tipo Ceftazidime

en el caso de BLEE, y de Pip/Tazobactam en caso de AmpC, recomendados en las guías de manejo de fiebre & Neutropenia^{23,24,25}.

P. aeruginosa es el segundo microorganismo más frecuentemente aislado en nuestro estudio, con altas tasas de MDR y XDR, también reflejo de uso empírico de antibióticos de amplio espectro. Se debe considerar a *P. aeruginosa* dentro de los criterios de BRDMCL dado su importancia clínica en los episodios de neutropenia febril. CDC no incluye en lista de gérmenes asociados en BRDMCL a *Pseudomonas spp.* y puede ser causa de subregistro en las estadísticas hospitalarias.

Los cocos grampositivos más frecuentemente aislados también se relacionan a la microbiota intestinal, como *E. faecalis* y *E. faecium*. *E. faecalis* conserva susceptibilidad a Ampicilina, siendo el antibiótico de elección con buenos resultados y bajo costo. *E. faecium* se considera una emergencia por los reportes cada vez más frecuentes de resistencia a ampicilina y vancomicina.

El aislamiento de hongos es poco frecuente en nuestro medio, solo comparable con las tasas reportadas de aislamientos en pacientes con fiebre y neutropenia, pero con tasas de mortalidad más altas que las reportadas por bacteremias. No se encontraron publicaciones sobre aislamientos de *Candida sp.* en pacientes con BDMCL.

El uso de antibióticos de amplio espectro como parte del tratamiento empírico o dirigido, además de relacionarse con el aumento en las resistencias reportadas en bacterias, también se considera un factor de riesgo importante en la presentación de colitis por *C. difficile*, con altas tasas de mortalidad en nuestra población en estudio, tal como se ha descrito en otros estudios de cohortes de pacientes neutropénicos por quimioterapia y de brotes hospitalarios^{26,27,28}.

La principal causa de fiebre y neutropenia es la quimioterapia, en su mayoría, de neoplasia hematológicas, y de las no hematológicas, las neoplasias germinales²⁹. En nuestro estudio, el 92.2% de las BDMCL se presentan en pacientes con neoplasias hematológicas, principalmente Leucemia Aguda Linfoblástica (44.8%) y Leucemia Aguda Mielocítica (18.1%) que se caracterizan por quimioterapias altamente citotóxicas, con alteraciones en la mucosa que favorecen la traslocación bacteriana^{13,14}, en nuestro estudio HiperCVAD e IdaFLAG fueron las más usadas.

La mayoría de los pacientes con BDMCL (98%) eran portadores de catéteres venosos centrales para aplicación de quimioterapia ambulatoria, pero esta condición no produjo mayores tasas de BRLC en nuestra población, por las adecuadas prácticas del comité de infecciones hospitalarias aplicadas en nuestra institución.

Aunque se presumen que el fenómeno de traslocación bacteriana ocurre en el intestino por el daño de la mucosa, el 82.8% de los pacientes con bacteremia de este origen no presentaban síntomas gastrointestinales o respiratorios (92.2%), lo

que podría sugerir alteraciones solo en su mucosa, traslocación bacteriana escasa pero continua al torrente sanguíneo o traslocación también en otras mucosas como la oral o nasal^{13,30}.

Para la mortalidad encontrada en nuestra población, hubo relación estadísticamente significativa con el uso de aminas, reflejo del estado de gravedad (choque séptico) y la coinfección por *Clostridium difficile*. Se analizó la terapia antimicrobiana empírica empleada pero no se encontró relación con la mortalidad, dada la rápida intervención (menos de 12 horas) en inicio del protocolo de estudios (laboratorio clínico y microbiología) por el servicio de hematología e inicio de orientación en el tratamiento por el servicio de enfermedades infecciosas. El inicio temprano de la terapia antimicrobiana se relaciona directamente con la sobrevivencia en los pacientes con sepsis, con toma de cultivos u otros auxiliares para orientar terapia específicas y mejor manejo hospitalario de antibióticos^{31,32,33}.

Las limitaciones del estudio, al ser retrospectivo no es posible controlar las variables o proponer factores de riesgo para mortalidad. No es posible asegurar la veracidad o exactitud en los datos registrados en el expediente clínico y de la adecuada toma de las muestras para hemocultivos, aunque todos los procedimientos médicos y de atención están protocolizados y hay capacitación previa en el uso de los recursos electrónicos. La manipulación de las líneas venosas centrales y la toma de hemocultivos están restringido al personal capacitado para tal fin. Los pacientes con fiebre y neutropenia con hemocultivos negativos, con o sin respuesta a tratamiento antimicrobiano, se excluyen por no cumplir con los criterios propuestos por CDC/NHSN.

CONCLUSIONES

- El 71% de las BP nosocomiales registradas, al aplicar los criterios propuestos por CDC/NHSN, son en realidad BDMCL.
- Consideramos necesario incorporar esta nueva clasificación en la vigilancia de infecciones nosocomiales ya que estos episodios no están relacionados directamente con los procesos de atención clínicos y por ende no son prevenibles.
- Creemos que deben ser excluidos del registro de la prevalencia de infecciones nosocomiales, y reportados en un inciso aparte ya que son la consecuencia de la toxicidad de los esquema de quimioterapia.
- La mortalidad atribuible BRDMCL es alta y las cepas aisladas son en un alto porcentaje MDR, relacionada con el uso cada vez más frecuente de antibióticos de amplio espectro.
- Se debe considerar incluir a *P. aeruginosa* dentro de criterios de BRDMCL.
- La información actual sobre aislamientos bacterianos y de hongos, así como de resistencia antimicrobiana permite proponer esquemas de terapia antimicrobiana empírica para el tratamiento óptimo de los pacientes con fiebre y neutropenia en pacientes hematooncológicos en nuestro hospital.
- La coinfección por *C. difficile* se asocia a alta mortalidad en pacientes hematoconcológicos con BDMCL, por lo que se debe promover el uso racional de antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013;41: 1148e66.
2. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. CDC February, 2013. <https://www.cdph.ca.gov/programs/hai/Documents/Slide-Set-20-Infection-Definitions-NHSN-2013.pdf>
3. See I, et al. Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection: results from a field test of a new National Healthcare Safety Network definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Aug;34(8):769-76.
4. Metzger K, et al. The Burden of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection among Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36(2):119–124.
5. Sonis S, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
6. See I, Soe MM, Epstein L, et al. Impact of removing mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infections from central line-associated bloodstream infection rates in the National Healthcare Safety Network, 2014. *Am J Infect Control*. 2017 Mar 1;45(3):321-323.
7. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 2006;34:2084e9.
8. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection) . CDC, January 2017. https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABSCurrent.pdf
9. *National Healthcare Safety Network (NHSN)*. <http://www.cdc.gov/nhsn/>
10. Taur Y., Xavier J. B., Lipuma L., Ubeda C., Goldberg J., Gobourne A., Pamer E. G. (2012). Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(7):905-14.
11. Levinson A., Pinkney K., Jin Z., Bhatia M., Kung A. L., Foca M. D., Satwani P. (2015). Acute gastrointestinal graft-vs-host disease is associated with increased enteric bacterial bloodstream infection density in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):350-7.
12. Docampo M. D., Auletta J. J., Jenq R. R. (2015). Emerging influence of the intestinal microbiota during allogeneic hematopoietic cell transplantation: Control the gut and the body will follow. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Aug;21(8):1360-6.

13. Sonis S, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
14. Sonis S. Regimen-related gastrointestinal toxicities in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010 Mar;4(1):26-30.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Central line-associated bloodstream infection (CLABSI) event. http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf.
16. Volkow P, et al. Tendencias de infecciones intrahospitalarias en un centro oncológico, 1986-1996. *Salud pública de México / vol.42, no.3, mayo-junio de 2000*.
17. Torres D, et al. The Centers for Disease Control and Prevention definition of mucosal barrier injury-associated bloodstream infection improves accurate detection of preventable bacteremia rates at a pediatric cancer center in a low- to middle-income country. *Am J Infect Control*. 2016 Apr 1;44(4):432-7.
18. Balian C, Garcia M, Ward J. A Retrospective Analysis of Bloodstream Infections in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: The Role of Central Venous Catheters and Mucosal Barrier Injury. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2018 May;35(3):210-217.
19. Dandoy C, et al. Healthcare Burden, Risk Factors, and Outcomes of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections after Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Sep;22(9):1671-7.
20. Epstein L, et al. Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections (MBI-LCBI): Descriptive Analysis of Data Reported to National Healthcare Safety Network (NHSN), 2013. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Jan;37(1):2-7.
21. Dandoy CE, Haslam D, Lane A, et al. Healthcare Burden, Risk Factors, and Outcomes of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections after Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Sep;22(9):1671-1677.
22. Cornejo P. et al. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud Pública Méx* 2005; Vol. 47(4):288-293.
23. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
24. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2082-2094.
25. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of

- Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018 Apr;14(4):250-255.
26. Muldoon EG, Epstein L, Logvinenko T, et al. The impact of cefepime as first line therapy for neutropenic fever on *Clostridium difficile* rates among hematology and oncology patients. *Anaerobe*. 2013 Dec;24:79-81.
 27. Dantes R, Epton EE, Dominguez SR, et al. Investigation of a cluster of *Clostridium difficile* infections in a pediatric oncology setting. *Am J Infect Control*. 2016 Feb;44(2):138-45.
 28. Ochoa-Hein E, Sifuentes-Osornio J, Ponce de León-Garduño A, et al. Factors associated with an outbreak of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection (HO-HCFA CDI) in a Mexican tertiary care hospital: A case-control study. *PLoS One*. 2018 May 29;13(5):e0198212.
 29. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Dec;31(6):981-993.
 30. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 7;23(1):42-47.
 31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377.
 32. Choi JJ, McCarthy MW. The surviving sepsis controversy: a call to action for hospital medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018 Dec;16(12):889-892.
 33. Foolad F, Nagel JL, Eschenauer G, et al. Disease-based antimicrobial stewardship: a review of active and passive approaches to patient management. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Dec 1;72(12):3232-3244.

ANEXO 1. Se adjunta archivo en formato xlsx.