



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“VALIDACIÓN DEL CRITERIO DE HEMOCULTIVOS DE CONTROL EN
PACIENTES CON CUADRO CLÍNICO DE BACTEREMIA POR DAÑO A
MUCOSAS COMPROBADA POR LABORATORIO VS DIAGNÓSTICO
DE BACTEREMIA ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL EN
PACIENTES QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA MIOLOABLATIVA”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. BRENDA GÓMEZ GÓMEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ

**MÉDICO ESPECIALISTA DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

CDMX A 7 DE SEPTIEMBRE DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Eduardo Cervera Ceballos
Director de Docencia
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Jefa del Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández
Médico Especialista del Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Brenda Gómez Gómez
Residente de Segundo Año de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología

DEDICATORIA:

A mi familia por todo el amor y el apoyo incondicional, a mi esposo por ser mi mejor ejemplo y motivación y a mis maestras que además de infectología me enseñaron que siempre hay que ser buen ser humano para poder ser buen médico.

INDICE

- 5. Resumen
- 6. Antecedentes
 - a. Introducción
- 7. Marco Teórico
 - a. Problema
 - b. Justificación
 - c. Hipótesis
 - d. Objetivo principal
 - e. Objetivo secundario
- 11. Material y métodos
 - f. Diseño del estudio
 - g. Criterios de selección
 - h. Descripción de maniobra
 - i. Tamaño de la muestra
 - j. Legislación
 - k. Desenlaces y variables
 - l. Costos
- 14. Estrategia de análisis estadístico
- 14. Resultados
- 34. Discusión
- 35. Conclusión
- 36. Bibliografía

RESUMEN

Introducción: Las infecciones del torrente sanguíneo (BSI) representan una amenaza en la sobrevivencia de los pacientes. Las definiciones de los diferentes tipos de BSI se han modificado a lo largo del tiempo, cuando se han identificado las diferencias en la fisiopatología de los eventos. Esto nos permite comprender cuáles de estas BSI son realmente evitables y están directamente relacionadas con los procesos de atención clínica, como los relacionados con: terapia de infusión, manipulación de concentradores, instalación y cuidado de catéteres venosos centrales (CVC), entre otros. Desde el 2013 la CDC agregó a la bacteriemia asociada a mucosas como una causa importante de fiebre en pacientes con neutropenia profunda.

Objetivo general: Realizar un análisis prospectivo de las NBSI en un periodo de un año, de mayo 2018 a abril de 2019, para evaluar cuántos de estos episodios cumplían con la definición de MBI-LCBI de acuerdo a los criterios establecidos en el hospital, previamente descritos.

Material y métodos: Se incluyeron todos los eventos de pacientes con fiebre y neutropenia con CVC que tengan hemocultivos positivos. BSI y hemocultivos positivos tratados en la clínica de ETI del Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo comprendido entre agosto de 2018 y el 30 abril de 2019, se tomaron 2 sets de hemocultivos tomados con 20 - 30 minutos de diferencia con técnica estéril.

Resultados: 141 pacientes completaron seguimiento, de los cuales 121 completaron protocolo cumpliendo los criterios establecidos, de ellos 103 tuvieron bacteriemia asociada a mucosas y en 73.04% de los pacientes se pudo salvar el acceso. La sensibilidad del protocolo para detectar bacteriemia asociada a mucosas es del 85%, con una especificidad del 90%.

Conclusión: En conclusión nuestro estudio demuestra que en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa, que se presentan con fiebre y neutropenia febril con hemocultivos positivos en menos de 2 horas se tiene que sospechar bacteriemia asociada a mucosas y se debe garantizar cobertura antimicrobiana contra enterobacterias productoras de betalactamasa, sin requerir retiro inmediato del catéter venoso central.

ANTECEDENTES

Introducción

Las infecciones del torrente sanguíneo (BSI) representan una amenaza en la sobrevivencia de los pacientes. Las definiciones de los diferentes tipos de BSI se han modificado a lo largo del tiempo, cuando se han identificado las diferencias en la fisiopatología de los eventos. Esto nos permite comprender cuáles de estas BSI son realmente evitables y están directamente relacionadas con los procesos de atención clínica, como los relacionados con: terapia de infusión, manipulación de concentradores, instalación y cuidado de catéteres venosos centrales (CVC), entre otros.

Desde 1988, las CDC incorporó dos categorías de BSI nosocomiales: bacteriemia primaria y secundaria. La bacteriemia primaria se define como la recuperación de bacterias en la sangre sin ningún otro foco infeccioso identificable con hemocultivos positivos. La bacteriemia secundaria se definió como el aislamiento en sangre de los mismos microorganismos identificados otro sitio del organismo infectado[1].

Existen también dos definiciones usadas para BSI en pacientes con catéter venoso central (CVC) para la definición de BSI nosocomial: infección del torrente sanguíneo asociada a la línea central (CLABSI) establecida por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) a través de la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN, por sus siglas en inglés) en 1996, y una definición de infecciones del torrente sanguíneo asociadas al catéter (CRBSI) propuesta por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA [2,3]. CRBSI es una definición basada en criterios clínicos y de laboratorio que se utiliza en estudios de investigación y bases clínicas para decisiones terapéuticas. CRBSI requiere de un laboratorio micro-biológico especializado, que no está disponible en todos los centros, con hemocultivos cuantitativos o cualitativos para evaluar el tamaño del inóculo o la diferencia en el tiempo de positividad (TTP) entre hemocultivos obtenidos a través de la línea del catéter y de una vena periférica, un método que ha demostrado ser útil para identificar el catéter como fuente de bacteriemia [4-10]. Por el contrario, CLABSI es una definición simplificada que se utiliza para identificar infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con CVC en los que no hay otra fuente conocida de bacteriemia. Esta definición

se usa para la vigilancia de los Programas de prevención de infecciones para rastrear las tasas y los agentes patógenos a lo largo del tiempo. La definición de CLABSI apunta a ser altamente sensible, pero su desventaja es que sobreestima la incidencia de CRBSI.

MARCO TEÓRICO

Problema

La definición de CLABSI en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en la Ciudad de México (un centro oncológico de referencia para pacientes adultos) con un equipo de terapia in-travenosa (ETI) que trabaja con enfermeras capacitadas y procedimientos estandarizados de cuidado del catéter [11-13] incorporó una definición de CRBSI modificada para estandarizar la vigilancia y maximizar la sensibilidad.

Los criterios de diagnóstico para CRBSI se dividen de acuerdo a si los pacientes son ambulatorios o están hospitalizados. Hemos estado utilizando hemocultivos cualitativos y, como estándar, utilizamos la barrera máxima para obtenerlos.

El sitio y el orden de cómo fueron tomadas las muestras, con el tiempo y la fecha del procedimiento deben etiquetarse correctamente en cada botella. El tiempo de detección positiva (Time to positivity : TTP) se registra para cada uno de los frascos de hemocultivos.

Para los pacientes ambulatorios con una línea de permanencia prolongada, además de los anteriores, se deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

1) Un hemocultivo positivo del catéter y el primer cultivo periférico negativo o hemocultivos positivos con la misma bacteria pero con una diferencia $TTP > 2$ h que a través del catéter.

2) Presencia de signos clínicos de bacteriemia (escalofríos y / o fiebre) después de la manipulación del catéter, durante o después de la administración de heparina o líquidos.

3) Los pacientes ambulatorios con CRBSI pueden presentar fiebre o escalofríos después del uso del catéter (enrojecimiento con administración de heparina, después de comenzar la infusión IV) sin otro sitio de infección.

4) cultivo semicuantitativo de la punta del catéter con las mismas bacterias

aisladas de la sangre.

5) Mismo microorganismo aislado del sitio del catéter de inserción y de la sangre.

Los pacientes hospitalizados, deben tener al menos uno de los siguientes criterios además de los criterios estándar descritos anteriormente:

1) Hemocultivo positivo del catéter y el primer cultivo periférico negativo, o hemocultivos positivos con la misma bacteria pero con diferencia TTP > 2 h más que a través del catéter.

2) Ausencia de otra fuente de infección en un paciente con un catéter venoso central.

3) cultivo semicuantitativo de la punta del catéter con las mismas bacterias aisladas de la sangre.

4) Resolución de síntomas después de retirar el catéter.

5) Mismo microorganismo aislado del sitio de inserción y de la sangre.

6) En pacientes neutropénicos, si los nuevos hemocultivos a las 48 horas permanecen positivos y el mismo microorganismo persiste en los pacientes que reciben antibióticos para los cuales la bacteria es susceptible, se considera que es un CLABSI.

Según la NHSN, se reciben informes de Infecciones del Torrente Sanguíneo Asociadas a los Catéteres centrales (Central line-associated bloodstream infection CLABSI) de más de 4,000 hospitales de cuidados intensivos en los Estados Unidos. Los datos se informan públicamente como una medida de calidad de la atención médica. [14]

Desde el 2013 se ha identificado que en algunas poblaciones de pacientes la definición de CLABSI no es lo suficientemente específica. [15,16] ya que en algunos pacientes oncológicos que han recibido quimioterapia mielosupresora con neutropenia grave algunas infecciones catalogadas como CLASBI no son secundarias a infecciones del catéter sino de otros mecanismos como la translocación de bacterias a través de las mucosas que no se encuentran intactas. [17 -21] Es así que la CDC desarrolló una modificación de la

definición, denominada Infección del torrente sanguíneo por lesiones en la barrera mucosa confirmada por laboratorio (Mucosal Barrier Injury laboratory-confirmed bloodstream infection: MBI-LCBI).

Gracias a esta nueva definición se puede realizar una mejor clasificación de las infecciones bacterianas en los pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa y ha tenido un impacto en la disminución de la incidencia de CLABSI, que probablemente se ha sobreestimado en pacientes con neoplasias hematológicas y es útil para tomar decisiones clínicas.

En el INCan, realizamos un análisis retrospectivo de las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo (NBSI) de 2013 a 2015, para evaluar cuántos de estos episodios cumplían con la definición de MBI-LCBI.

Hubo 338 episodios de NBSI identificados por la vigilancia regular. 31 (9,2%) se clasificaron como bacteriemia secundaria, 134 (39,6%) como CLABSI y 163 (48%) como bacteriemia primaria; de estos últimos, 116 (34%) cumplieron con los criterios de MBI-LCBI, lo que representa el 71% de todas las bacteriemias primarias.

En esta serie, 107 (92.2%) pacientes tenían una neoplasia maligna hematológica, 63% tenían leucemia aguda; solo 5 casos tenían un allo-HSCT (transplante alogénico de médula ósea).

El 8% tenía un tumor sólido, siendo el germinal no seminomatoso (3.5%) el más frecuente.

Los regímenes de quimioterapia que precedieron al episodio de BSI fueron: 25.9% Hyper-CVAD (Curso A: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (también conocida por su nombre comercial, Adriamycina) y dexametasona. El curso B consiste en metotrexato y citarabina); 8.6% 7+3; 14,7%, FLAG-IDA (idarrubicina, fludarabina, citarabina, G-CSF); 5.2% R-CHOP (ri-tuximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), y 4.3% HiDAC (ARA-C intermitente de alta dosis); esto muestra que la quimioterapia altamente mieloablativa impacta en la aparición de BSI en esta población.

En el estudio retrospectivo en INCan encontramos que *E. coli* se aisló en el 50.4% de los casos, *K. pneumoniae* en 6.5% y *E. faecium* en 5.7%. El patrón de resistencia de estos aislados mostró que el 56% de *E. coli* y el 12% de *K. pneumoniae*, fueron productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). [22]

Proponemos que la incidencia de MBI-LCBI debe informarse por tipo de quimioterapia, en particular para los regímenes altamente mieloablativos. Muchos de estos episodios no ocurren mientras los pacientes fueron hospitalizados, pero un alto porcentaje de pacientes se presenta en la sala de emergencias debido a fiebre, días después del alta hospitalaria; por lo que la ocurrencia real de MBI-LCBI puede ser subestimada.

Justificación

En el INCan estamos realizando prospectivamente una herramienta de diagnóstico para mejorar la decisión terapéutica para pacientes que cumplen con la definición de MBI-LCBI. Esto consiste en aquellos pacientes neutropénicos febriles que tienen una línea venosa central con hemocultivos positivos tomados antes de comenzar una terapia antimicrobiana empírica, un segundo grupo de hemocultivos a través de la línea CVC (cada lumen del catéter) y la vena periférica tomados 48 horas después .

- Si los segundos hemocultivos son negativos, el catéter no se retira.
- Si los hemocultivos de control persisten positivos con el mismo microorganismo, cuando se ha informado que el tratamiento antimicrobiano utilizado es susceptible a las bacterias identificadas, se retira el catéter y se considera CLABSI.

Pregunta de Investigación

¿Cuál será el principal origen de bacteriemia en pacientes con quimioterapia mieloablativa y cuáles serán los criterios para determinar a quien se le debe retirar un acceso central?

Hipótesis

El grupo de pacientes donde se ha sobrestimado la incidencia de CLABSI son los pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa, que produce neutropenia profunda y daño a mucosas con translocación bacteriana. En este grupo de pacientes con fiebre, neutropenia y hemocultivos positivos se requieren de criterios para definir si se trata de una Bacteriemia por daño a mucosas comprobada por laboratorio o el catéter se encuentra infectado. Esto tiene implicaciones clínicas ya que si el catéter esta infectado tiene que retirarse.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Realizar un análisis prospectivo de las NBSI en un periodo de un año, de mayo 2018 a abril de 2019, para evaluar cuántos de estos episodios cumplieran con la definición de MBI-LCBI de acuerdo a los criterios establecidos en el hospital, previamente descritos.

Objetivo secundario

Determinar, el tipo de neoplasia, el grado de neutropenia, el tipo de quimioterapia utilizada, las complicaciones y la mortalidad por cualquier causa y asociada a la infección a los 30 días.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y prospectivo longitudinal y observacional.

b) Criterios de selección

a. Criterios de inclusión:

- Edad > o igual a 18 años
- Todos los eventos de pacientes con fiebre y neutropenia con CVC que tengan hemocultivos positivos tratados en la clínica de ETI del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido entre agosto de 2018 y el 30 de abril de 2019.
- Que hayan recibido quimioterapia mieloablativa.

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes menores a 18 años.
- Pacientes que no hayan recibido quimioterapia mieloablativa.

c) Descripción de la maniobra o intervención

Se incluirán todos los eventos de pacientes con fiebre y neutropenia con CVC que tengan hemocultivos positivos BSI y hemocultivos positivos tratados en la clínica de ETI del Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo comprendido entre agosto de 2018 y el 30 abril de 2019 , se tomaran 2 sets de hemocultivos tomados con 20 - 30 minutos de diferencia con técnica estéril (Un hemocultivo inicial por vía periférica y uno a través de cada lumen del catéter), se especificará el sitio de toma y cada botella de hemocultivos (medio enriquecido

Bactec Plus aerobic F) debe ser etiquetada con fecha, hora de toma y sitio donde se obtuvo la muestra.

La identificación y susceptibilidad antimicrobiana se realizará a través de métodos de microdilución automatizados y se especificara el TTP para cada botella de hemocultivos, se especificará el antimicrobiano utilizado, el tiempo de inicio del tratamiento y duración del mismo, así como si el tratamiento era adecuado de acuerdo a la susceptibilidad del microorganismo aislado. Se evaluara el tipo de neoplasia, el grado de neutropenia, el tipo de quimioterapia utilizada, el tipo de microorganismo identificado y las resistencias asociadas, las complicaciones y la mortalidad por cualquier causa y asociada a la infección a los 30 días.

Se solicito autorización al comité de ética del INCan y todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a la inclusión del estudio para cada caso.

Los criterios de diagnóstico dividirán de acuerdo a si los pacientes son ambulatorios o están hospitalizados.

SE tomaran hemocultivos con técnica de barrera máxima y se marca el sitio y el orden de cómo fueron tomadas las muestras, con el tiempo y la fecha del procedimiento deben etiquetarse correctamente en cada botella. El tiempo de detección positiva (Time to positivity : TTP) se registra para cada uno de los frascos de hemocultivos.

Para los pacientes ambulatorios con una catéter de permanencia prolongada, además de los anteriores, se deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

1) Un hemocultivo positivo del catéter y el primer cultivo periférico negativo o hemocultivos positivos con la misma bacteria pero con una diferencia TTP > 2 h que a través del catéter.

2) Presencia de signos clínicos de bacteriemia (escalofríos y / o fiebre) después de la manipulación del catéter, durante o después de la administración de heparina o líquidos.

3) Los pacientes ambulatorios con CRBSI pueden presentar fiebre o escalofríos después del uso del catéter (enrojecimiento con administración de heparina, después de comenzar la infusión IV) sin otro sitio de infección.

4) Mismo microorganismo aislado del sitio del catéter de inserción y de la sangre.

En pacientes hospitalizados, deben tener al menos uno de los siguientes criterios además de los criterios estándar descritos anteriormente:

1) Hemocultivo positivo del catéter y el primer cultivo periférico negativo, o hemocultivos positivos con la misma bacteria pero con diferencia TTP > 2 h más que a través del catéter.

2) Ausencia de otra fuente de infección en un paciente con un catéter venoso central.

3) cultivo semicuantitativo de la punta del catéter con las mismas bacterias aisladas de la sangre.

4) Mismo microorganismo aislado del sitio de inserción y de la sangre.

En pacientes neutropénicos con fiebre a pesar de TPP catéter/periférico se tomarán nuevos hemocultivos a las 48 horas del inicio de antibióticos con cepas susceptibles a estos permanecen positivos y el mismo microorganismo persiste en los pacientes que reciben antibióticos para los cuales la bacteria es susceptible, se considera que es un CLABSI.

d) Tamaño de la muestra

Tamaño de la muestra: se incluirán a todos los pacientes que cumplan los criterios antes mencionados en el periodo de un año, comprendido entre agosto 2018 y agosto 2019.

e) Legislación

1. PROCESO DE OBTENCION DE MUESTRAS.

- Las muestras que se específicamente para el estudio son de sangre.

- Se realizarán hemocultivos por medio de punción venosa en antebrazo y/o punción a través de catéter venoso central en los diferentes lumenes.

- A los pacientes que cumplan criterios se les realizará control con hemocultivos a las 48 horas para definir si son candidatos a la permanencia del cateter.

2. PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado será el mismo que ya se encuentra establecido para los pacientes en el instituto, ya que las intervenciones que se realizarán, son las mismas que se realizarían en todos los pacientes de forma rutinaria.

Se explicará verbalmente el proceso de consentimiento, y se le dará al paciente para que lo lea detenidamente en compañía de algún familiar o cualquier acompañante.

Posteriormente se aclararán todas las dudas que surjan.

3. ACUERDOS PARA INDEMNIZACIÓN A LOS PACIENTES PARTICIPANTES POR DAÑOS POTENCIALES DERIVADOS DEL ESTUDIO

No existe ninguna indemnización a los pacientes participantes por daños potenciales derivados del estudio.

Estrategia de análisis estadístico

La recolección de datos se llevó a cabo de la siguiente manera: una vez identificados los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se llenó una base de datos en Excel para poder realizar el análisis estadístico.

El análisis estadístico se llevo a cabo utilizando STATA software (v 14.0).

Las variables de distribución continua se realizaron con el test de Shapiro-Wilk.

Los valores se reportan como medias \pm de desviación estándar (SD) para variables continuas y medias para variables categóricas. Diferencias entre grupos con el mismo tipo de membrana se realizaron con test U de Mann Whitney. Las diferencias entre los cuatro grupos se calcularon con el test de Kruskal-Wallis y se corrigieron con el test post hoc de Dunns. El nivel de significancia estadística utilizado fue $p < 0.05$ para todas las variables.

Resultados

En el periodo comprendido del 1 de enero de 2018 al 30 de junio de 2019 se incluyeron 156 pacientes con antecedente de quimioterapia mieloablativa y fiebre, se excluyeron 3 pacientes ya que no contaban con CVC, de los 153 pacientes restantes se excluyeron 6 pacientes por información insuficiente y 6 pacientes por candidemia, obteniendo un total de 141 pacientes los cuales ingresaron al análisis.

La edad media de los pacientes fue 34.02 (15-84), de ellos 67 (47.51%) eran mujeres. Los

hombres tenían un promedio de edad menor en relación con las mujeres.

De los 141 pacientes 8.51% de ellos había recibido radioterapia en los últimos 6 meses, 7.8% tenían antecedente de Hipertensión Arterial Sistémica, 7.8% tenían antecedente de Diabetes Mellitus, 14.89% con tabaquismo activo, 12.05% eran obesos, 4.96% con infección por Virus Inmunodeficiencia Humana.

De los 141 pacientes 130 de ellos (92.19%) tenían neoplasia hematológica, de ellos 45 (34.61%) se encontraban en primera línea, 66 (50.76%) en recaída, 10 (7.69%) en remisión, 8 (6.15%) en TAlóCPH y 1 (0.76%) en TAUChP.

11 pacientes (7.8%) tenían tumor sólido, de los cuales 1 (9.09%) se encontraba en ECIB, 5 (45.45%) en ECIIb, 3(27.27%) en EC III, 2 (18.18%) en ECIIIc.

De las neoplasias hematológicas 34 eran leucemia linfoblástica células B, 31 con leucemia mieloide aguda, 30 pacientes leucemia linfocítica aguda, 12 pacientes con Linfoma No Hodgkin, 11 pacientes con Linfoma difuso células grandes B, 4 pacientes con Mieloma Múltiple, 3 Linfoma de Hodgkin, 2 Síndrome mielodisplásico, 1 leucemia linfoblástica células T, 1 leucemia linfoblástica de linaje mixto, 1 Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides.

De los pacientes con tumores de órgano sólido 5 tenían cáncer de mama, 3 tumor germinal no seminomatoso, 1 adenocarcinoma de endometrio, 1 leiomioma sarcoma uterino, 1 leiomiosarcoma vena cava inferior, 1 tumor germinal maligno de testículo, 1 tumor germinal primario de retroperitoneo.

De los aislamientos de hemocultivo los dos más frecuentes fueron *Escherichia coli* con 67 aislamientos, de los cuales el 43% eran BLEE, y 21 casos a las 48 horas, de los cuales 38% eran BLEE.

De los 8 pacientes en TAlóCPH, 4 de ellos tuvieron bacteriemia por *Escherichia coli*, solo 1 paciente tenía TAUChP y resultó positivo para *Capnocytophaga sputigena*.

Los 141 pacientes tenían neutropenia profunda, definida como menos de 500 neutrófilos totales, de ellos 2 tenían 500 neutrófilos totales, 2 400 neutrófilos totales, 5 con 300 neutrófilos totales, 4 con 200 neutrófilos totales, 15 con 100 neutrófilos totales, 113 con 0 neutrófilos totales.

A las 48 horas 101 pacientes tenían neutropenia profunda, 1 con 500 neutrófilos totales, 1

con 400 neutrófilos totales, 4 con 300 neutrófilos totales, 3 con 200 neutrófilos totales, 11 con 100 neutrófilos totales y 81 con 0 neutrófilos totales.

A los 7 días 9 pacientes habían fallecidos, 4 de ellos relacionados a bacteremia. A los 30 días, 20 pacientes habían fallecido, 5 de ellos relacionados a bacteremia. A los 6 meses 29 pacientes habían fallecido y 16 perdieron seguimiento.

A los 6 meses 44 pacientes (31.20%) continuaban con el catéter. A 81 pacientes se les retiró el catéter, 38 (46.9%) de ellos por indicación médica, 29 (35.8%) por muerte, 11 (13.58%) por infección, 3 (3.7%) pérdida no complicada.

121 pacientes completaron protocolo, a las 48 horas 103 de ellos la bacteriemia se asoció a mucosas, 73.04% de esos accesos se salvaron, la sensibilidad del protocolo fue del 85.12% con una especificidad 90%, lo cual sugiere que si a las 48 horas se observa aclaramiento bacteriano la bacteremia era de origen de mucosas sin requerir retiro de acceso vascular.

Tabla 1

Total de pacientes	N 141
Edad	34.02 (15-84)
Sexo	
Mujeres	67 (47.51%)
Edad	39.56 (17-84)
Hombres	74 (52.48%)
Edad	29.01 (15-75)
Radioterapia en los últimos 6 meses	12 (8.51%)
Cirugía en los últimos 6 meses	21 (14.8%)
Hipertensión Arterial Sistémica	11 (7.80%)
Diabetes Mellitus	11 (7.80%)
Tabaquismo	21 (14.89%)
Obesidad	17 (12.05%)
VIH	7 (4.96%)
Otros diagnósticos	36 (25.53%)
Tipo de neoplasia	
Hematológicos	130 (92.19%)

Estatus de neoplasia	
Primera linea	45 (34.61 %)
Recaída	66 (50.76 %)
Remisión	10 (7.69 %)
TAloCPH	8 (6.15 %)
TAuCHP	1 (0.76 %)
Tumores sólidos	
Estatus oncológico	
	11 (7.80 %)
EC IB	
EC IIB	1 (9.09 %)
EC III	5 (45.45 %)
EC IIIC	3 (27.27%)
	2 (18.18%)
Dias de estancia hospitalaria de la toma del HC a su egreso	20.56 (0 - 106)

Figura 1

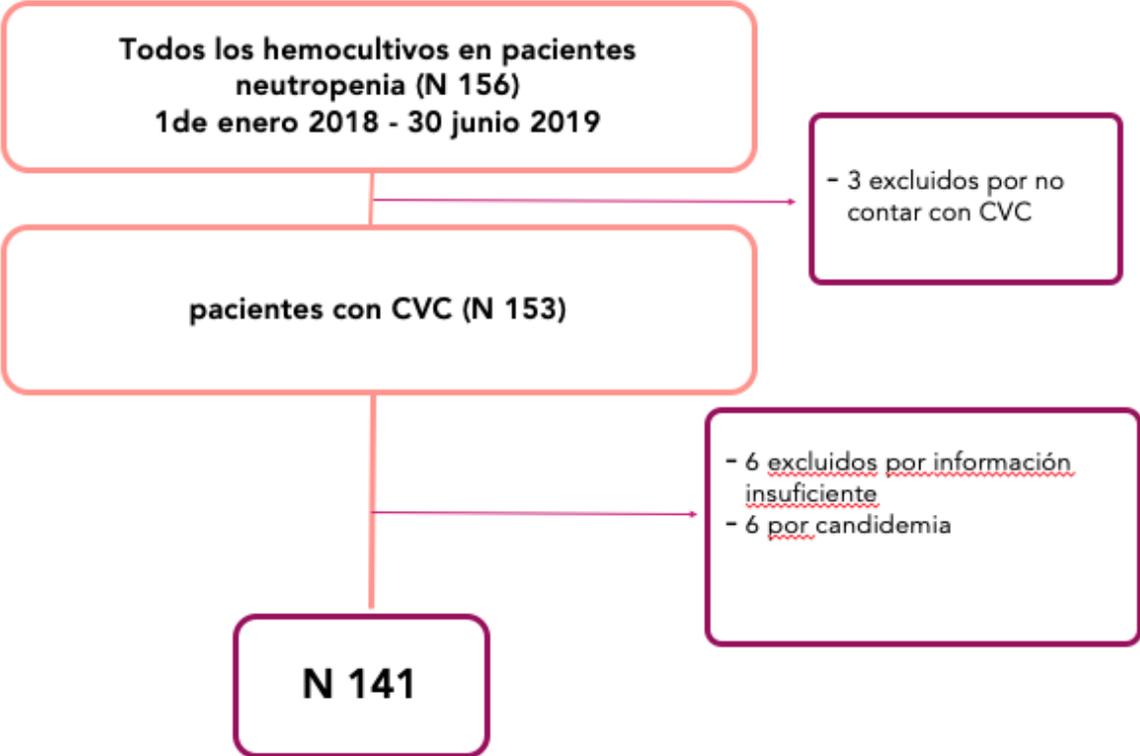


Figura 2

Tipos de neoplasia

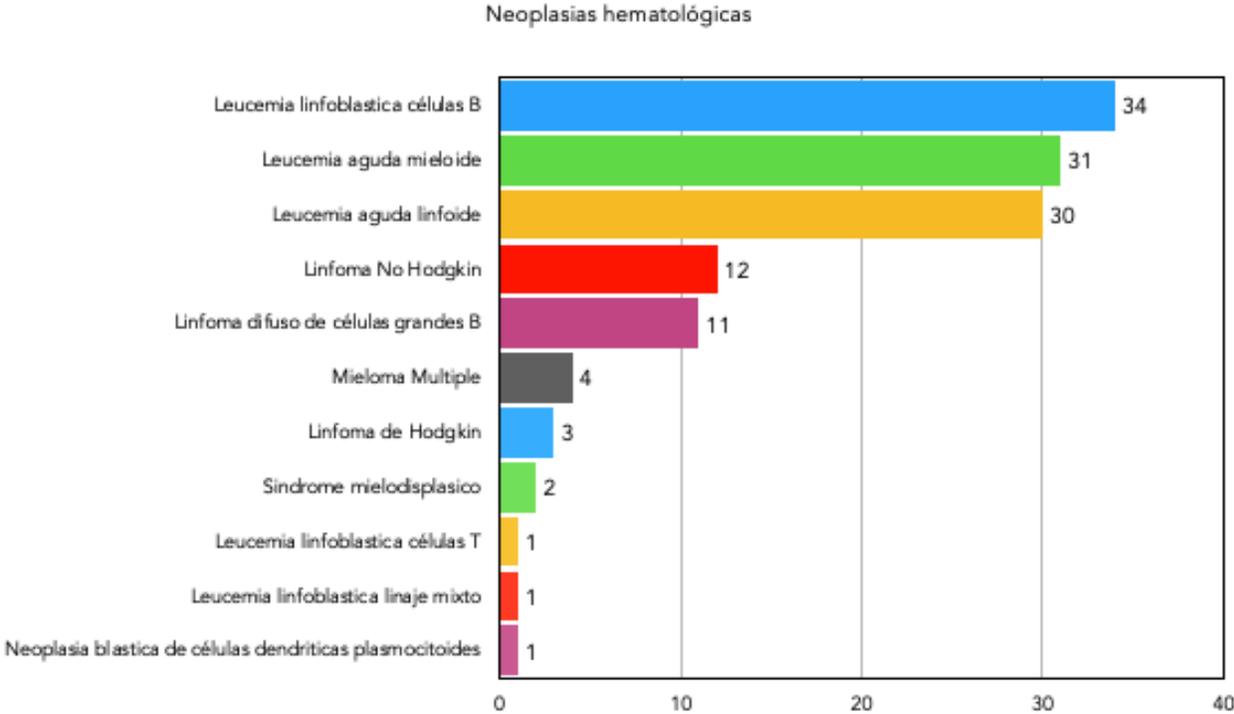


Figura 3

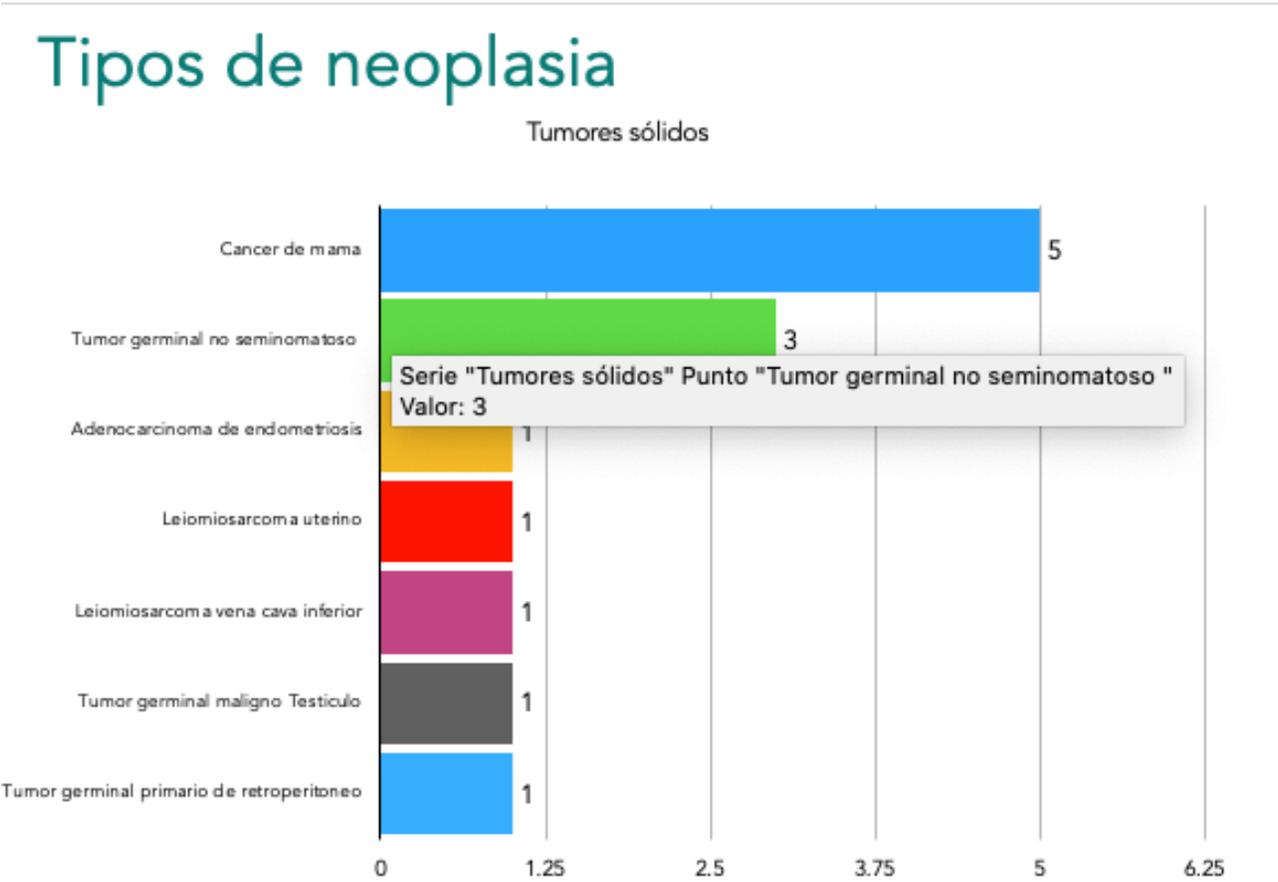


Figura 3

Aislamientos

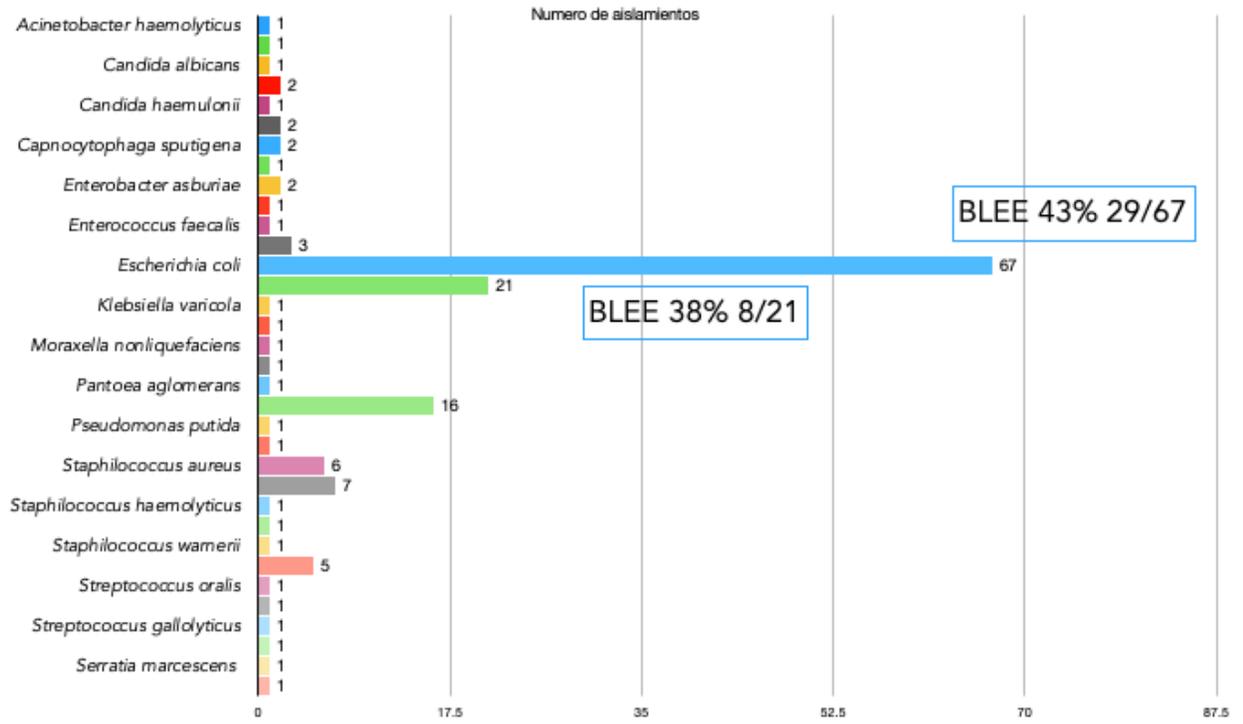


Tabla 2

Pacientes transplantados

Tipo de transplante	Dias de EIH	Cuenta mas baja de NT	EICH	Aislamiento	Tipo de bacteremia
TAlloCPH	31	0		<i>Escherichia coli</i>	BDM
TAlloCPH	31	0.5		<i>Escherichia coli</i>	BDM
TAlloCPH	34	0		<i>Capnocytophaga sputigena</i>	BDM
TAlloCPH	71	0		<i>Escherichia coli</i>	BRCVC
TAlloCPH	106	0		<i>Pseudomonas putida</i>	BRCVC
TAlloCPH	51	0		<i>Rothia mucilaginosa</i>	BDM
TAlloCPH	19	0.3		<i>Staphylococcus warnerii</i>	BRCVC
TAlloCPH	19	0	Si	<i>Escherichia coli</i>	BDM
TAuCHP	21	0		<i>Capnocytophaga sputigena</i>	BDM

Figura 4

Neutropenia al momento de bacteremia

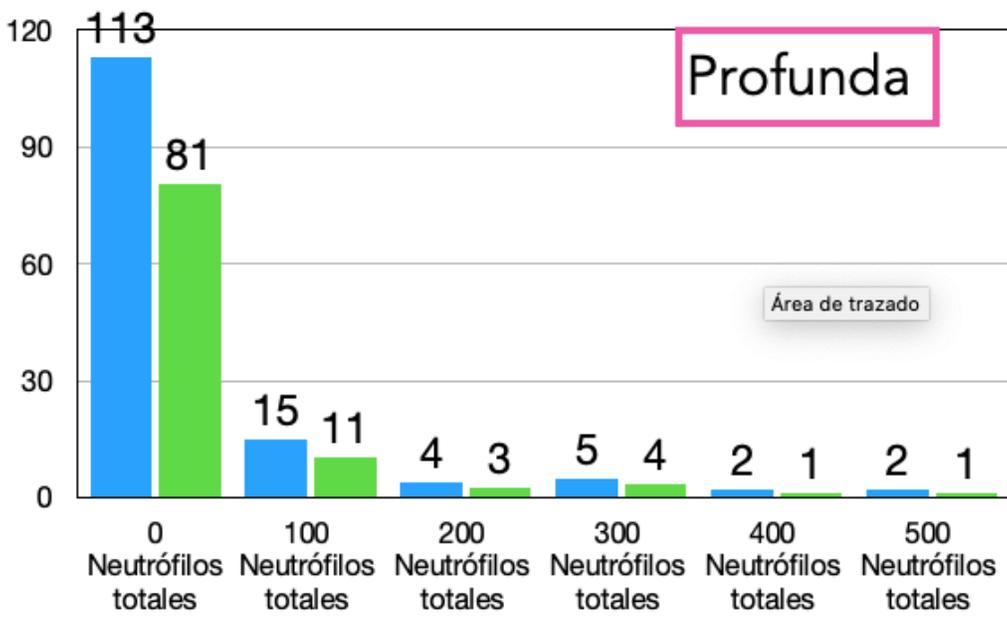


Figura 5

Tiempos de positividad

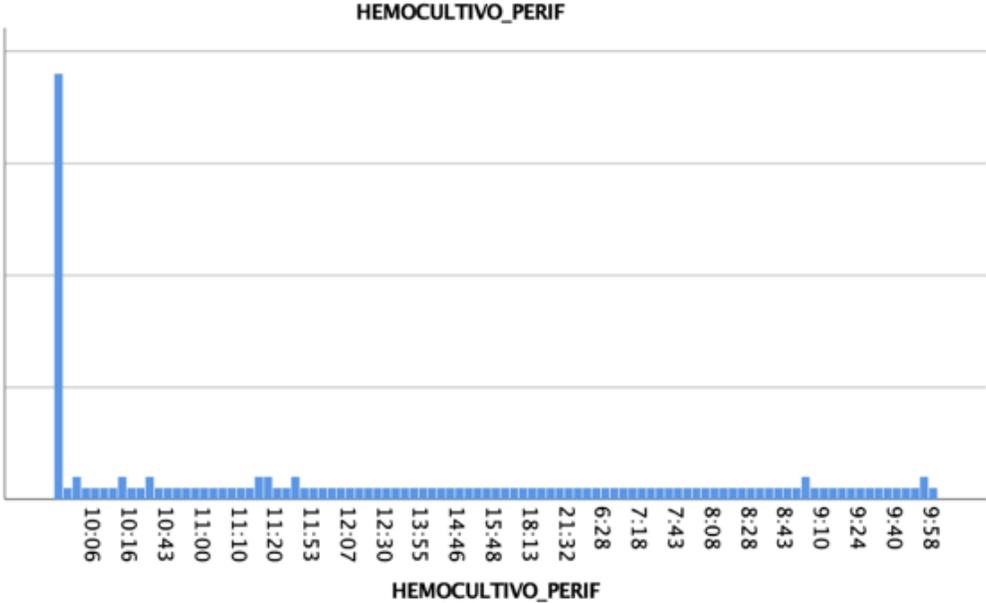


Figura 6

Tiempos de positividad

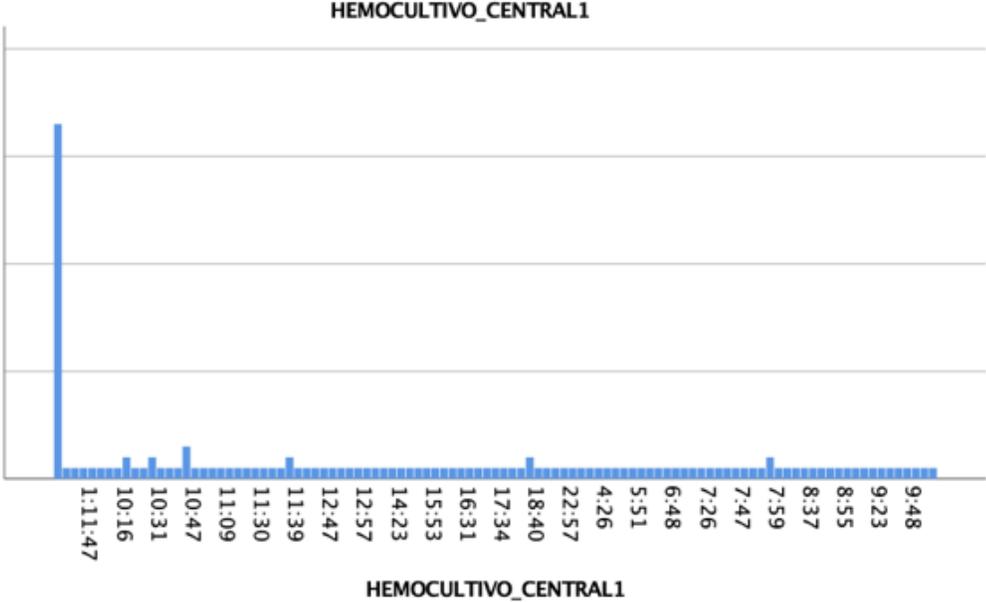


Figura 7

Tiempos de positividad

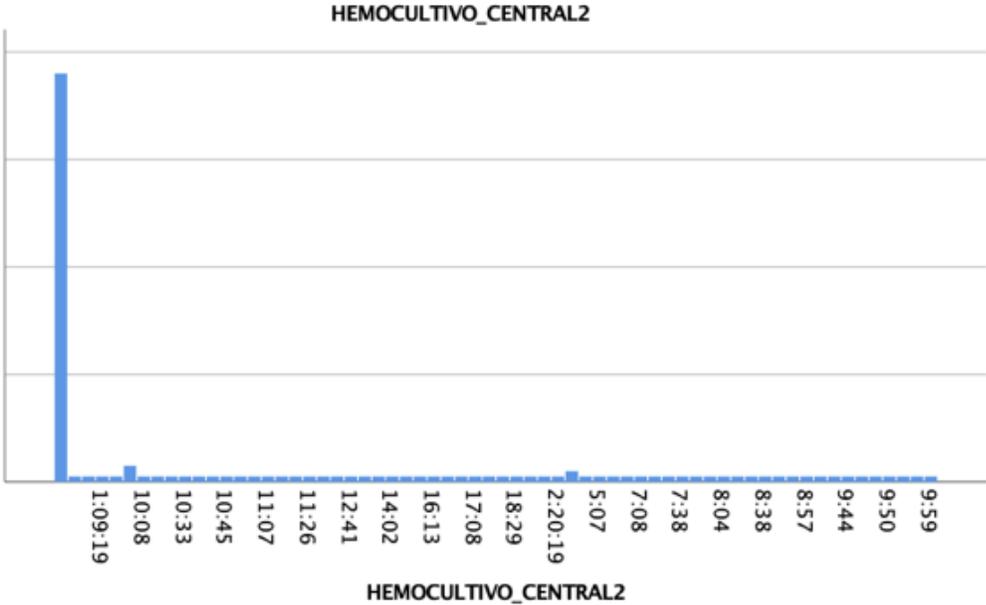


Figura 8

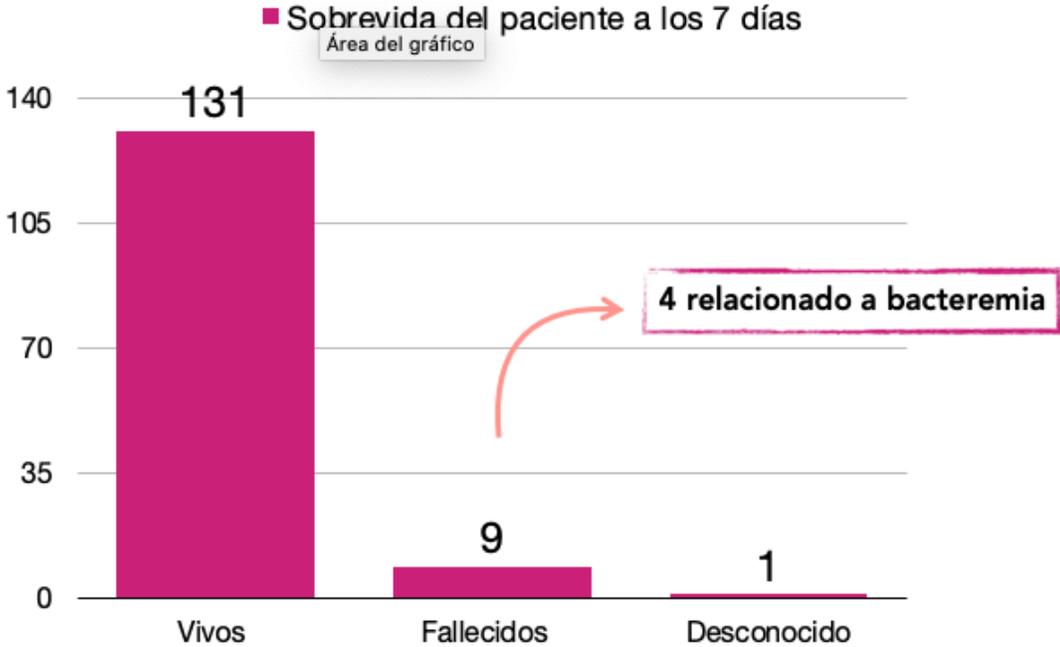


Figura 9

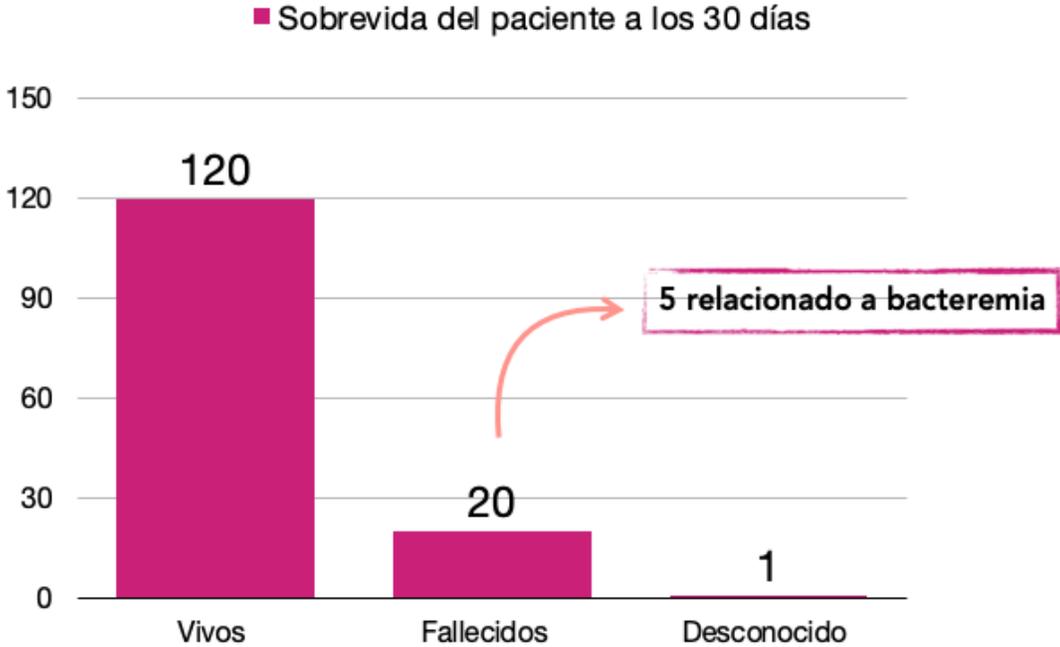


Figura 10

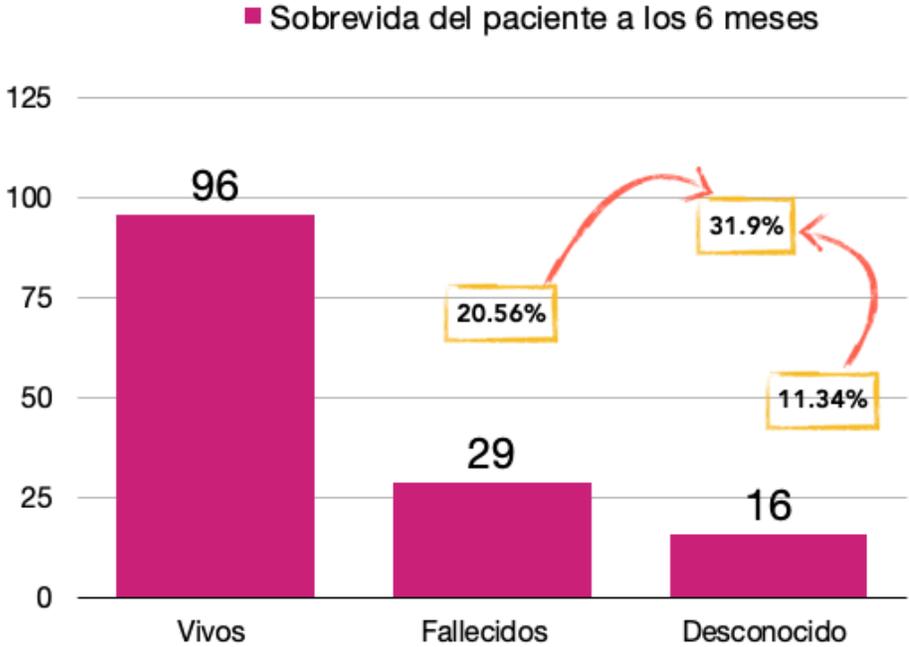


Figura 11

Permanencia del cateter a los 6 meses

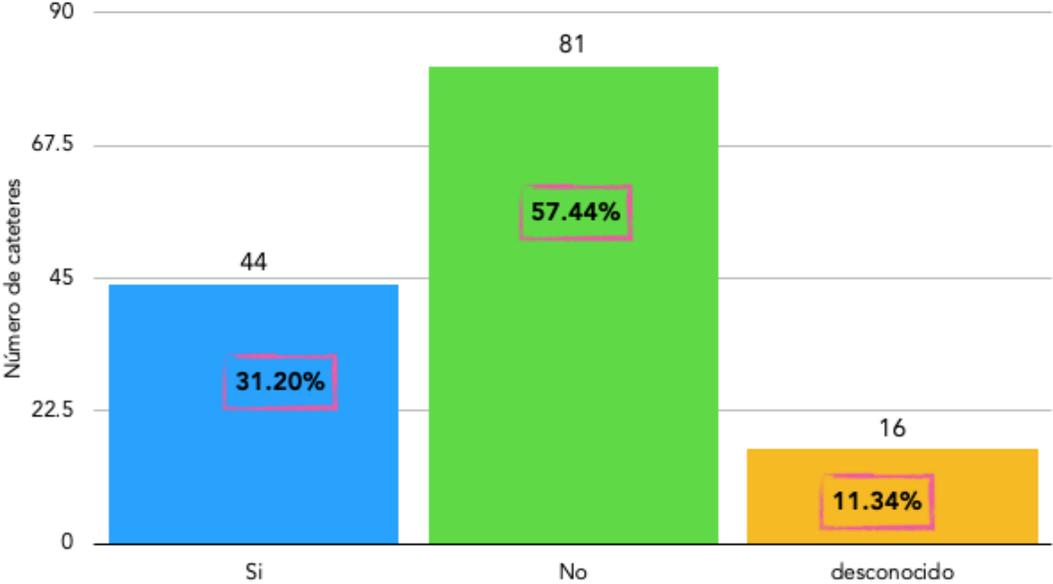


Figura 12

Causas de retiro de catéter

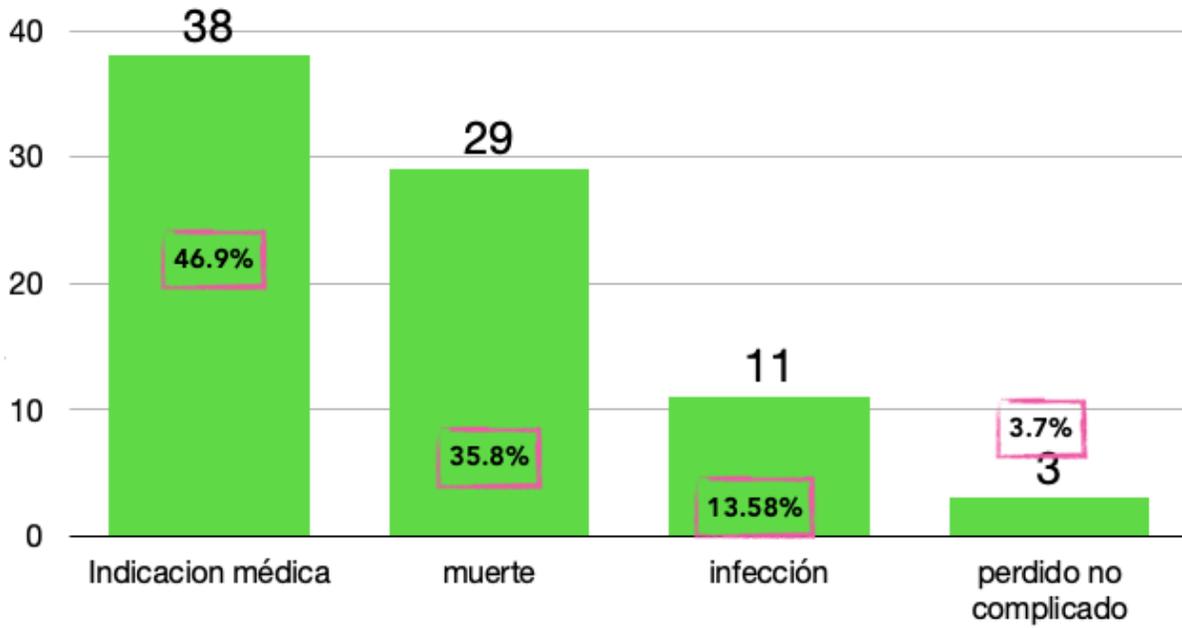
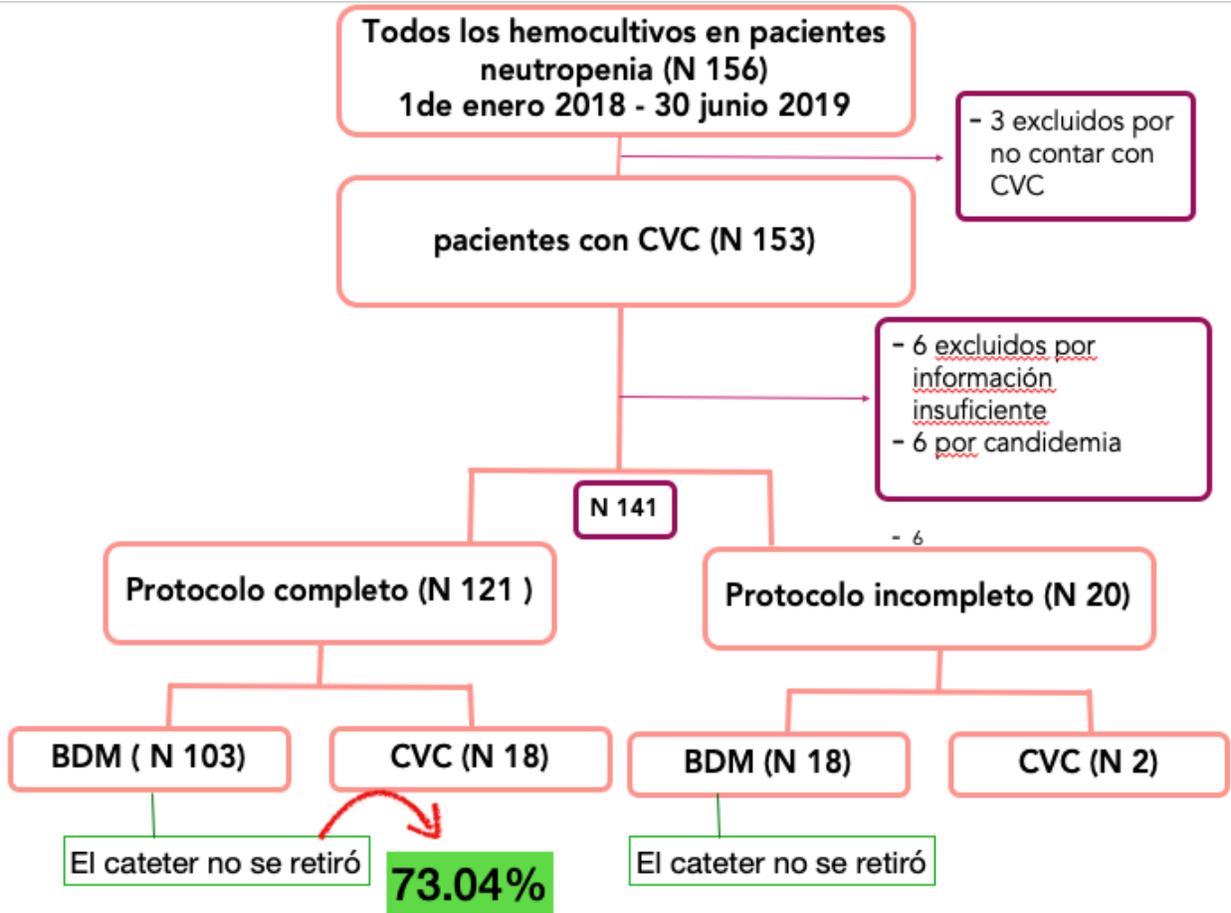


Figura 13



Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la principal etiología de bacteriemias en pacientes con catéter venoso central y quimioterapia mieloablativa es la bacteremia asociada a mucosas, seguir nuestro protocolo podría salvar varios accesos venosos centrales y evitar el retiro del acceso.

Desde el 2013 la CDC reconoció este origen de bacteriemia y sugirió que podría ser el principal origen de bacteriemia en pacientes con neutropenia profunda (21), nuestro estudio demuestra que el 75% de los pacientes que recibieron quimioterapia ablativa y que presentan hemocultivos positivos en las primeras 2 horas con aclaramiento en 48 horas son originadas por bacteriemia asociada a mucosas y en estos pacientes no está indicado el retiro del acceso venoso central.

De igual forma nuestro grupo había demostrado previamente que más del 50% de las bacteriemias asociadas a mucosas son ocasionadas por *E.coli*, lo mismo se observó en nuestro estudio donde 67 de los pacientes presentaron *E.coli* en los cultivos con un porcentaje alto de *E.coli* BLEE, ante dicho panorama sería prudente recomendar que cuando se sospeche bacteriemia asociada a mucosas se debe iniciar de forma empírica cobertura contra *E.coli* BLEE.

Previamente habíamos propuesto que se debería sospechar daño a mucosas cuando el tiempo de positividad de hemocultivos catéter/ periférico <2 horas, no hay foco infeccioso identificado. El paciente cuenta con neutropenia grave <500 PMN. Se observan datos de mucositis, dolor abdominal, diarrea, úlceras orales, con hemocultivos de control negativos tomados de cada lumen del catéter 48 horas después del inicio de antimicrobianos. Al utilizar estos criterios en nuestro estudio observamos una sensibilidad y especificad alta para iniciar de forma temprana tratamiento antibiótico específico, disminuir la carga bacteriana de forma eficaz y salvar el acceso venoso central en más del 75% de los pacientes (23).

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones, entre ellas el principal es que nuestro estudio es ambispectivo, se requiere de un estudio prospectivo donde se utilice nuestro protocolo para comprobar los resultados observados por nosotros. De igual forma nuestro centro hospitalario es un hospital de referencia para enfermedades neoplásicas, por lo cual la mayoría de ellas se encuentran en recaída y el porcentaje de trasplante alogénico y autólogo de médula ósea es mayor que en otras poblaciones, por lo cual se requiere

realizar un estudio multicéntrico en el que se replique los resultados que nosotros obtuvimos.

Conclusión

En conclusión nuestro estudio demuestra que en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa, que se presentan con fiebre y neutropenia febril con hemocultivos positivos en menos de 2 horas se tiene que sospechar bacteremia asociada a mucosas y se debe garantizar cobertura antimicrobiana contra enterobacterias productoras de betalactamasa, sin requerir retiro inmediato del catéter venoso central.

Bibliografía

- 1 . - Garner, J. S, Jarvis, W. R, Emori, T. G, Horan, T. C, & Hughes, J. M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. American journal of infection control , 1988: 16 (3), 128 - 140.
- 2 . - Bell T, O'Grady NP. Prevention of Central Line - Associated Bloodstream Infections. Infect Dis Clin North Am. 2017 Sep;31(3):551 - 559.
- 3 . - O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Ma-sur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter - related infections. Am J Infect Control. 2011 May;39(4 Suppl 1):S1
- 4 . - Brun - Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter - related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. Arch Intern Med. 1987 May;147(5):873 - 7. PubMed PMID: 3555377.
- 5 . - Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. J Infect Dis. 1980 Jun;141(6):781 - 6.
- 6 . - Mosca R, Curtas S, Forbes B, Meguid MM. The benefits of Isolator cultures in the management of suspected catheter sepsis. Surgery. 1987 Oct;102(4):718 - 23.
- 7 . - Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, Crespo E, Martínez - Vázquez J M. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter - related sepsis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992 May;11(5):403 - 7.
- 8 . - Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, Decker M. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short - term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed - field gel electrophoresis. J Clin Microbiol 2003; 41: 118 - 123.
- 9 . - Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter - related bloodstream infections. Ann Intern Med 2004; 140: 18 - 25.

- 10 . - Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta - analysis: methods for diagnosing intravascular device - related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005 ; 142: 451 - 466.
- 11 . - Volkow Fernández P, Instituto Nacional de Cancerología (México). Manual del manejo ambulatorio de la terapia intravenosa para el enfermo con cáncer. México: Limusa : Instituto Nacional de Cancerología; 2001.
- 12 . - Volkow P, Sanchez - Mejorada G, de la Vega SL, Vazquez C, Tellez O, Baez RM, et al .
Experience of an intravenous therapy team at the Instituto Nacional de Cancerología (Mexico) with a long - lasting, low - cost silastic venous catheter. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 719 - 725.
- 13 . - Volkow P, Vázquez C, Téllez O, Aguilar C, Barrera L, Rodríguez E, Vilar - Compte D, Zin-ser J, Calderón E, Pérez - Padilla JR, Mohar A. Polyurethane II catheter as long - indwelling intravenous catheter in patients with cancer. *Am J Infect Control*. 2003 Nov;31(7):392 - 6.
- 14 . - Pyrek KM. Public reporting of infections and the CLABSI mandate. *Infect Control Today*. January 17, 2011. <http://www.infectioncontrolday.com/articles/2011/01/public-reporting-of-infections-and-the-clabsi-mandate.aspx>. Accessed January 9, 2013.
- 15 . - Fraser TG, Gordon SM. CLABSI rates in immunocompromised patients: a valuable patient centered outcome? *Clin Infect Dis* 2011;52(12):1446–1450.
- 16 . - Sexton DJ, Chen LF, Anderson DJ. Current definitions of central line-associated blood-stream infection: is the emperor wearing clothes? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(12):1286–1289.
- 17 . - Worth LJ, Slavin MA, Brown GV, Black J. Catheter-related bloodstream infections in hematology: time for standardized surveillance? *Cancer* 2007;109(7):1215–1226.
- 18 . - Pehar M, Ristaino P, Budd AP, et al. Application of the National Healthcare Safety Network (NHSN) central line associated bloodstream infection (CLA-BSI) definition to oncology patients: impact in the trenches. In: Program and Abstracts of the Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections. March 18–22, 2010; Atlanta,

GA. Abstract 660.

19 . - DiGiorgio MJ, Fatica C, Oden M, et al. Development of a modified surveillance definition of central line–associated bloodstream infections for patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(9):865–868.

20. - Freeman JT, Elinder-Camburn A, McClymont C, et al. Central line–associated bloodstream infections in adult hematology patients with febrile neutropenia: an evaluation of surveillance definitions using differential time to blood culture positivity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(1):89–92.

21. - Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT. Distribution of pathogens in central line–associated bloodstream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(2):171–175.

22 . - Alatorre - Fernández P, Mayoral - Terán C, Velázquez - Acosta C, Franco - Rodríguez C, Flores - Moreno K, Cevallos MÁ, López - Vidal Y, Volkow - Fernández P. A polyclonal outbreak of bloodstream infections by *Enterococcus faecium* in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control*. 2017 Mar 1;45(3):260 - 266.

23.- Volkow, P., Alatorre, P., Lozano, V. H., & Cornejo-Juarez, P. (2018). Mucosal Barrier Injury Laboratory Confirmed Bloodstream Infections. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 10(2), 143–152