



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LOS EPISODIOS DE
NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE Y
LINFOIDE QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGÍA

PRESENTA
DRA. SANDRA RAJME LÓPEZ

TUTORES DE TESIS
DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO
DR. EDGAR ORTÍZ BRIZUELA

CIUDAD DE MÉXICO, 2019.



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.



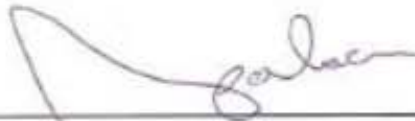
Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Guillermo Miguel Ruiz-Palacios y Santos

Profesor titular del curso de Infectología

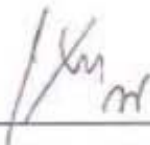
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño

Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dr. Edgar Ortiz Brizuela

Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dra. Sandra Rajme López

Médico Residente de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Índice

- I. Marco teórico
- II. Planteamiento del problema
- III. Justificación
- IV. Objetivos
- V. Materiales y métodos
- VI. Análisis estadístico
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Conclusiones
- X. Referencias bibliográficas

I. Marco teórico

Las infecciones en pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia han sido descritas desde el inicio de estas terapias a mediados del siglo XX. Desde esa época hasta la actualidad se han observado cambios importantes en su mortalidad, los cuales se relacionan con la evolución en la epidemiología microbiológica, los avances tecnológicos para el diagnóstico, el desarrollo de nuevos antibióticos y la emergencia de resistencia antimicrobiana.¹ Se define como neutropenia febril a la combinación de una sola determinación de temperatura oral $> 38.3^{\circ}\text{C}$ o dos consecutivas $>38.0^{\circ}\text{C}$ con una cuenta absoluta de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ (o que se espere que disminuya a un valor menor de $0.5 \times 10^9/\text{L}$).²

Se estima que más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas desarrollarán fiebre en al menos uno de los ciclos de quimioterapia que reciban. Sin embargo, sólo en 20 a 30% de los casos se documentará un foco infeccioso.^{3,4} La epidemiología microbiológica de los episodios de neutropenia febril ha cambiado sustancialmente con el paso de los años. En los años 1960's y 1970's se observó una predominancia de bacilos gramnegativos. En los 1980's y 1990's los cocos grampositivos emergieron como las principales causas de infección. Los estudios de los años 2000's y 2010's han reportado que los bacilos gramnegativos son las bacterias más comunes en los pacientes con neutropenia febril. Dentro de este grupo, los patógenos encontrados con mayor frecuencia son *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter spp*, *Acinetobacter spp* y *S. maltophilia*.^{4,5,6}

Los factores de riesgo para su desarrollo se dividen en 3 grupos, aquéllos dependientes del paciente, del tratamiento y de la enfermedad.⁷ Dentro del primer grupo se encuentran los siguientes: edad avanzada, género femenino, mal estado funcional, bajo peso y comorbilidades (especialmente enfermedad hepática o renal).^{7,8} Con respecto al segundo rubro, se consideran de alto riesgo aquéllos regímenes de quimioterapia que desencadenan neutropenia en 20% o más de las ocasiones; riesgo intermedio cuando la neutropenia se presenta entre 10 y 20%; y de bajo riesgo cuando ésta es <10%. Finalmente, las enfermedades que confieren mayor riesgo de desarrollar neutropenia febril son las leucemias agudas, especialmente en casos de invasión medular.^{3,9}

El diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril es una urgencia médica, ya que conlleva mortalidad alta. Por este motivo y a pesar de no encontrar un foco claro de infección, los antimicrobianos conforman la piedra angular del tratamiento, ya que el retraso en su administración se ha asociado con aumento en la estancia hospitalaria y mortalidad.^{10,11,12} Con el objetivo de asistir a los clínicos en la toma de decisiones con respecto al mejor sitio para administrar el tratamiento de estos pacientes, en el año 2000 se diseñó la escala MASCC (del inglés Multinational Association for Supportive Care in Cancer), que además determina el riesgo de desenlaces desfavorables en los episodios de neutropenia febril. Los pacientes con puntaje mayor o igual a 21 se consideran de bajo riesgo y son candidatos a recibir tratamiento ambulatorio. Aquéllos con

puntajes menores de 21 se consideran de alto riesgo y la recomendación es que reciban tratamiento antibiótico de forma intrahospitalaria.¹³

Con base en la microbiología reportada en los estudios previamente mencionados,^{4,5,6} las guías internacionales recomiendan la cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa* como el componente esencial del tratamiento empírico inicial (p. ej. piperacilina-tazobactam, carbapenémicos [imipenem o meropenem], cefepime o ceftazidima).^{7,4} En los casos de pacientes con foco infeccioso identificado, el tratamiento debe de ajustarse a éste y al aislamiento microbiológico. En los pacientes en los que no hay foco identificado, la elección y duración del tratamiento así como la posibilidad de desescalamiento dependen de la estabilidad clínica del paciente, de la desaparición de la fiebre y de la epidemiología local.^{14,15}

En México, existen pocos reportes acerca de los aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril.^{16,17} En un estudio publicado en 2000, se evaluó de forma prospectiva a 630 pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma, incluyendo trasplantados de médula ósea, durante 1 año. Su objeto fue establecer la tasa de aislamientos fúngicos y bacterianos en paciente con neutropenia febril como consecuencia de neoplasias hematológicas. Identificaron 120 episodios de neutropenia febril. El foco de infección más común fueron las bacteremias primarias, seguidos de infecciones asociadas a dispositivos intravasculares e infecciones de tejidos blandos.

Los patógenos aislados, en orden decreciente, fueron *E. coli*, *Staphylococcus coagulasa negativos* y *K. oxytoca*. El patrón de resistencia para gramnegativos fue de 0 a 100% a cefalosporinas de tercera generación y 0 a 10% a carbapenémicos. El patrón de resistencia para grampositivos fue de 20 a 40% para oxacilina y 0% para vancomicina.¹⁶

En 2006, un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) evaluó a los pacientes con leucemia aguda mieloide. Se encontró una incidencia de neutropenia febril del 96%. Se analizaron los aislamientos en hemocultivos, encontrando a los gramnegativos como los microorganismos más frecuentes. Cabe destacar que sólo hubo 1 caso de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*; el resto fueron *E. coli* y *K. pneumoniae* principalmente (no se incluyeron patrones de resistencia antimicrobiana). Se evaluó también la utilidad de la profilaxis con ciprofloxacino, concluyéndose que no tuvo impacto en la prevención de neutropenia febril ni en disminución de mortalidad o estancia hospitalaria.¹⁷

En México no hay prácticas estandarizadas acerca de la prevención y tratamiento de la neutropenia febril. Aunado a esto, el apego a las recomendaciones internacionales así como su aplicabilidad no han sido evaluados.

II. Planteamiento del problema

En México no existen datos acerca de las características clínicas y de la epidemiología de los pacientes con neutropenia febril. Esta información es necesaria para emitir recomendaciones acerca del tratamiento empírico y profilaxis antimicrobianas en este contexto.

III. Justificación

La neutropenia febril es un síndrome que confiere una elevada morbi-mortalidad. La terapia empírica y profilaxis antimicrobianas conforman dos pilares fundamentales en su tratamiento y prevención, respectivamente. Para poder emitir recomendaciones relevantes a la epidemiología local, requerimos conocer las características clínicas y microbiológicas de los pacientes que padecen este síndrome en nuestro medio.

IV. Objetivos

1. Objetivo principal

- Describir las características clínicas y microbiológicas de los pacientes con leucemia aguda linfocítica y mielocítica, posterior a recibir quimioterapia de inducción a la remisión.

2. Objetivos Específicos

- Describir los esquemas de profilaxis antimicrobiana empleados en nuestra población
- Buscar los factores asociados con el desarrollo de neutropenia febril
- Evaluar la duración de la estancia hospitalaria
- Evaluar la mortalidad intrahospitalaria
- Evaluar la mortalidad a 30 días por todas las causas

V. Materiales y métodos

1. Diseño

- Estudio de cohorte retrospectiva

2. Tiempo y lugar del estudio

- Enero de 2014 a diciembre de 2018
- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

3. Población de estudio

a. Criterios de inclusión

- Género femenino y masculino
- Edad 18 años o más
- Diagnóstico confirmado de leucemia aguda mieloide o leucemia aguda linfoide
- Quimioterapia de inducción administrada en el INCMNSZ
- 30 días o más de seguimiento después del egreso hospitalario

b. Criterios de exclusión

- Haber recibido quimioterapia previamente
- Haber recibido tratamiento para un síndrome infeccioso previamente (en otro hospital)

c. Criterios de eliminación

- Expediente clínico incompleto

d. Metodología

Mediante la base de datos del departamento de hematología, identificamos a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide y linfoide. Posteriormente, hicimos una revisión de cada expediente para identificar a los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción en el periodo establecido.

Se recolectó la información procedente del expediente clínico físico y electrónico. Para ello, empleamos un cuestionario especialmente diseñado para este estudio, en el cual se anotó la siguiente información: datos generales (género, edad, registro institucional, fecha de ingreso, fecha de egreso); identificación de las comorbilidades (diabetes, enfermedad renal, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, EPOC, falla hepática, EPOC, infección por VIH, trasplante de órgano sólido, trasplante de progenitores hematopoyéticos, cáncer, enfermedades reumatológicas, inmunosupresión farmacológica; índice de Charlson); datos hematológicos (fecha de diagnóstico de la leucemia, tipo de leucemia, esquema de quimioterapia, fecha de inicio de quimioterapia, uso de esteroides, uso de anticuerpos monoclonales, fecha de inicio de neutropenia, fecha de término de neutropenia); datos clínicos de los episodios de neutropenia febril (síntoma acompañante de la fiebre, estudios de imagen realizados y sus fechas), datos infectológicos (presencia de foco

infeccioso previo a quimioterapia, profilaxis antimicrobiana, fecha de inicio de fiebre, fecha de término de fiebre, tratamientos antimicrobianos administrados previo, durante y después de la quimioterapia [empíricos y dirigidos], focos infecciosos, aislamientos microbiológicos); variables clínicas de gravedad (uso de vasopresor, necesidad de intubación orotraqueal, puntaje Pitt para bacteremias, SOFA) y desenlaces (mortalidad durante el internamiento, mortalidad a 30 días por todas las causas, reingreso a 30 días por todas las causas).

e. Definiciones

- Los diagnósticos de leucemia aguda linfocítica y mieloide fueron realizados por el servicio de hematología del INCMNSZ, de acuerdo con los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para neoplasias mieloides y leucemias agudas.¹⁸
- Se consideró como quimioterapia de inducción al primer esquema recibido, con la intención de alcanzar remisión de la enfermedad.
- Neutropenia febril se definió como temperatura oral $>38.3^{\circ}\text{C}$ o dos tomas consecutivas $>38.0^{\circ}\text{C}$ durante dos horas y cuenta absoluta de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ (o que se espere que disminuya a $<0.5 \times 10^9/\text{L}$).²
- Los focos de infección se corroboraron en el expediente clínico y aquéllos susceptibles de revisión fueron clasificados según las guías correspondientes (IDSA, ESCMID, EORTC/MSG, WJG).

Neumonía. Síntomas o signos clínicos compatibles con infección del tracto respiratorio (tos, expectoración, fiebre, disnea, síndrome de consolidación) y hallazgo de infiltrados pulmonares por estudio de imagen¹⁹.

Infección fúngica invasiva probada. Evidencia de afección fúngica en tejido o cultivo positivo de líquido estéril.²⁰

Infección fúngica invasiva probable. Presencia de un factor del hospedero, síntomas o signos clínicos compatibles y evidencia micológica.²⁰

Infección fúngica invasiva posible. Presencia de un factor del hospedero y datos clínicos compatibles, en ausencia de evidencia micológica.²⁰

Infección asociada a catéter intravascular. Bacteremia o fungemia en presencia de dispositivo intravascular y uno o más hemocultivos positivos obtenidos de sangre periférica, manifestaciones clínicas de infección y ausencia de foco aparente, además de uno de los métodos microbiológicos sugeridos para el diagnóstico (cultivo semicuantitativo, cultivo cuantitativo o tiempo diferencial de positividad de los hemocultivos).²¹

Infección de vías urinarias. Presencia de síntomas o signos compatibles con cistitis y/o pielonefritis, o crecimiento de $\geq 10^3$ UFC/mL en urocultivo de pacientes con sonda urinaria y signos compatibles con infección.²²

Infección de piel y tejidos blandos. Infección difusa y superficial de la piel; inflamación cutánea asociada con colección de pus; o infección profunda con involucro de fascia y/o compartimentos musculares.²³

Infección intraabdominal complicada. Infección que se extiende de una víscera hueca hacia el espacio peritoneal, y que se asocia con peritonitis o con formación de absceso.²⁴

Infección por *C. difficile*. Presencia de diarrea o evidencia de megacolon/íleo y una prueba de laboratorio positiva, o demostración de pseudomembranas colónicas por endoscopía o histopatología.²⁵

Colitis neutropénica. Fiebre, dolor abdominal neutropenia y engrosamiento de la pared intestinal.²⁶

VI. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas y microbiológicas por medio de proporciones, medias, medianas, desviación estándar y rangos intercuantiles según sea necesario.

El análisis de factores asociados a los diferentes desenlaces se realizará por medio de un análisis univariado empleando la prueba exacta de Fisher, Chi cuadrada, T de Student y U de Mann Whitney según corresponda. Se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

VII. Resultados

Se realizó una búsqueda en la base de datos del departamento de Hematología del INCMNSZ., encontrando 100 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoide o mieloide. Cinco casos fueron excluidos: 2 recibieron quimioterapia de inducción en otro hospital, 2 tuvieron infecciones y recibieron tratamiento antibiótico intravenoso en otro hospital antes de recibir quimioterapia de inducción en el INCMNZ y 1 no contaba con información completa en el expediente clínico. Se analizaron 95 paciente con leucemia aguda linfoide y mieloide que recibieron quimioterapia de inducción en el INCMNZ durante el periodo de estudio.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión

| | Neutropenia febril post QT % (n/N) | Sin neutropenia febril post QT % (n/N) | <i>P</i> |
|------------------------------------|---------------------------------------|---|--------------|
| Género | | | |
| Hombres | 54.6 (41/75) | 40 (8/20) | 0.49 |
| Mujeres | 45.3 (34/75) | 60 (12/20) | 0.50 |
| Edad mediana, RIC | 26 (20-42) | 28.5 (21.5-45) | 0.62 |
| Índice de comorbilidad de Charlson | | | |
| ≤2 | 84 (63/75) 14.6 (11/75) | 90 (18/20) 10 (2/20) | 0.50 0.63 |
| 3-4 | 1.3 (1/75) | 0 (0/20) | 0.60 |
| ≥5 | | | |
| Diagnóstico | | | |
| LAL | 84 (63/75) | 85 (17/20) | 0.97 |
| LAM | 13.3 (10/75) | 0 (0/20) | 0.10 |
| LPA | 2.6 (2/75) | 15 (3/20) | 0.04 |
| Régimen de quimioterapia | | | |
| HCVAD | 54.6 (41/75) | 7/20 | 0.35 |
| HOP | 22.6 (17/75) | 7/20 | 0.39 |
| 7+3+7 | 10.6 (8/75) | 0/20 | 0.14 |
| CALGB | 6.6 (5/75) | 3/20 | 0.28 |
| 5+2 | 1.3 (1/75) | 0 | 0.60 |
| ATRA + dauno | 4 (3/75) | 3/20 | 0.10 |
| Biológico | | | |
| Rituximab | 28 (21/75) 17 (13/75) | 30 (6/20) 20 (4/20) | 0.89 0.81 |
| Imatinib | 10.6 (8/75) | 10 (2/20) | 0.93 |
| Antimicrobiano profiláctico | | | |
| Sí | 68 (51/75) | 95 (19/20) | 0.36 |
| Ciprofloxacino | 38.6 (29/75) | 65 (13/20) | 0.21 |
| Aciclovir | 32 (24/75) | 45 (9/20) | 0.46 |

| | | | |
|---|--------------|------------------|-------|
| Fluconazol | 38.6 (29/75) | 35 (7/20) | 0.83 |
| Itraconazol | 28 (21/75) | 50 (10/20) | 0.20 |
| TMP-SMX | 2.6 (2/75) | 20 (4/20) | 0.01 |
| Antimicrobiano terapéutico antes de recibir QT | 53.3 (40/75) | 50 (10/20) | 0.88 |
| Neutropenia antes de recibir QT | 69.3 (52/75) | 75 (15/20) | 0.83 |
| Fiebre antes de recibir QT | 50.6 (38/75) | 50 (10/20) | 0.97 |
| Foco infeccioso documentado antes de recibir QT | 32 (24/75) | 30 (6/20) | 0.90 |
| Aislamiento microbiológico antes de recibir QT | 13.3 (10/75) | 5 (1/20) | 0.34 |
| Sobrevivió la hospitalización | 92 (69/75) | 100 (20/20) | 0.81 |
| Sobrevivió a 30 días | 89 (67/75) | 95 (19/20) | 0.86 |
| Duración de la hospitalización (mediana, DE) | 38 (29-51) | 27.5 (22.5-34.5) | 0.001 |
| Duración de la fiebre (mediana, DE) | 8 (1-20) | 0 | 0.001 |
| Duración de la neutropenia (media, DE) | 28 (23-38) | 26 (17.5-36) | 0.28 |

QT = quimioterapia, RIC = rango intercuartil, LAL = leucemia aguda linfoide, LAM = leucemia aguda mieloide, LAP = leucemia aguda promielocítica, TMP-SMX = trimetoprim-sulfametoxazol, DE = desviación estándar

El 51.6% de los pacientes eran hombres, su mediana de edad fue de 26 años y el 85.2% no tenía ninguna comorbilidad. El diagnóstico hematológico más frecuente fue leucemia linfoide aguda (84.2%), seguido de leucemia mieloide aguda (10.5%) y leucemia promielocítica (5.2%). Como hallazgo relevante, 70.5% presentaba neutropenia antes de recibir quimioterapia.

El 31.5% de los pacientes (30) tuvieron una infección documentada previo al inicio de la quimioterapia de inducción. Los focos infecciosos encontrados antes del inicio de la quimioterapia fueron neumonía (33.3%), infección de vías urinarias (16.6%), bacteremia primaria (10%), sinusitis y absceso perianal (6.6% cada uno), y sepsis abdominal, infección de sistema nervioso central, infección dental, herpes oral, faringoamigdalitis, flebitis superficial, fungemia y gingivitis necrosante (3.3% cada uno). Once pacientes (36.6%) tuvieron al menos un aislamiento microbiológico. De éstos, los encontrados con mayor frecuencia

fueron bacilos Gram negativos (72.7%), seguidos de cocos Gram positivos (45.5%) y hongos no filamentosos (18.1%).

Tabla 2. Focos infecciosos y aislamientos microbiológicos previos a la administración de quimioterapia

| | |
|-----------------------------------|----|
| Infecciones pre-QT (30) | |
| Neumonía | 10 |
| IVU | 5 |
| Bacteremia primaria | 3 |
| Sinusitis | 2 |
| Absceso perianal | 2 |
| Infección SNC | 1 |
| Sepsis abdominal | 1 |
| Dental | 1 |
| Herpes oral | 1 |
| Faringoamigdalitis | 1 |
| Flebitis | 1 |
| Fungemia | 1 |
| Gingivitis ulcerativa necrosante | 1 |
| Pacientes con aislamientos pre-QT | 11 |
| 1 aislamiento | 9 |
| ≥2 aislamientos | 2 |
| Aislamientos pre-QT | |
| BGN 8 | |
| <i>E. coli</i> | 4 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2 |
| <i>Enterobacter sp</i> | 1 |
| <i>Salmonella sp</i> | 1 |
| CGP 5 | |
| <i>S. aureus</i> | 2 |
| <i>S. pyogenes</i> | 1 |
| <i>S. gallolyticus</i> | 1 |
| <i>E. faecium</i> | 1 |
| Hongos 2 | |
| <i>C. tropicalis</i> | 1 |
| <i>C. albidus</i> | 1 |

La administración de profilaxis antimicrobiana no fue uniforme. Quince pacientes (15.7%) no recibieron ningún fármaco profiláctico; 44.2% recibió ciprofloxacino, 37.7% fluconazol, 34.7% aciclovir, 32.6% itraconazol y 6.3% trimetoprim/sulfametoxazol. Cincuenta pacientes (52.6%) recibieron algún antimicrobiano terapéutico antes del inicio de la quimioterapia a pesar de que

sólo en 30 casos hubo una infección documentada; los casos sin foco infeccioso lo recibieron por presentar fiebre al ingreso. En estos pacientes, el esquema antibiótico empleado fue de amplio espectro, con piperacilina-tazobactam como el antibiótico usado más frecuentemente (84%).

Todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción a la remisión; los esquemas empleados fueron HCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, citarabina) en 50.5%, HOP (doxorubicina, vincristina, prednisona) en 25.2%, 7+3+7 (citarabina, daunorrubicina, etopósido) en 8.4%, CALGB (daunorrubicina, vincristina, prednisona, asparaginasa, ciclofosfamida) en 8.4%, ATRA/daunorrubicina en 6.3% y 5+2 (idarrubicina, citarabina) en 2%. El 28.4% de los pacientes recibió uno de dos fármacos biológicos; rituximab en 62.9% de los casos e imatinib en 37%.

El servicio de hematología del INCMNSZ acostumbra a que los pacientes que reciben quimioterapia de inducción permanezcan hospitalizados durante todo el efecto de la quimioterapia, es decir, hasta que el paciente tenga recuperación de las cuentas celulares. Durante ese tiempo de hospitalización, los pacientes permanecen en vigilancia clínica y paraclínica estrecha. El 78.9% (75 pacientes) de nuestra población presentó al menos una infección durante ese tiempo. Dos de ellos tuvieron neutropenia febril sin foco infeccioso documentado y el resto (73) tuvieron uno o más; 25 pacientes 1 foco, 19 pacientes 2 focos, 18 pacientes 3 focos, 17 pacientes 4 focos y 4 pacientes 5 focos.

Tabla 3. Focos infecciosos posteriores a la administración de quimioterapia

| | |
|---|----|
| Neutropenia febril post-QT | 75 |
| 0 | 2 |
| 1 | 25 |
| 2 | 19 |
| 3 | 18 |
| 4 | 17 |
| 5 | 4 |
| Primer foco infeccioso | |
| Infección de vías urinarias | 16 |
| Neumonía | 15 |
| Sinusitis | 9 |
| Infección de piel/tejidos blandos | 7 |
| Bacteremia primaria | 4 |
| Absceso perianal | 4 |
| Sepsis abdominal | 4 |
| Faringoamigdalitis | 4 |
| Herpes oral | 3 |
| Infección dental | 2 |
| Colitis neutropénica | 2 |
| Candida orofaríngea | 1 |
| Infección asociada a catéter | 1 |
| Absceso parafaríngeo | 1 |
| Todos los focos infecciosos | |
| Neumonía | 24 |
| Sinusitis | 24 |
| Bacteremia secundaria | 22 |
| Infección fúngica invasiva probada o probable | 19 |
| Infección de vías urinarias | 18 |
| Bacteremia primaria | 12 |
| Infección de piel/tejidos blandos | 10 |
| Herpes oral | 9 |
| Infección dental | 7 |
| Absceso perianal | 7 |
| Sepsis abdominal | 6 |
| Colitis neutropénica | 5 |
| Infección por <i>C. difficile</i> | 5 |
| Faringoamigdalitis | 4 |
| Candida orofaríngea | 3 |
| Infección asociada a catéter | 3 |
| Absceso parafaríngeo | 1 |
| Mucositis | 1 |
| Mediastinitis | 1 |
| Bartholinitis | 1 |

El 72% de los pacientes que presentaron alguna infección tuvieron uno o más aislamientos microbiológicos. Los microorganismos más comunes fueron los bacilos Gram negativos (70 aislados), seguidos de cocos Gram positivos (21 aislados), hongos (9 aislados) y micobacterias (1 aislado).

Figura 1. Aislamientos microbiológicos post-QT

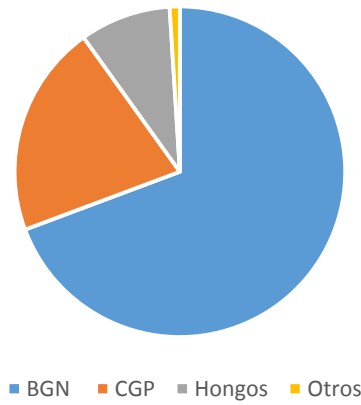


Figura 2. BGN post-quimioterapia

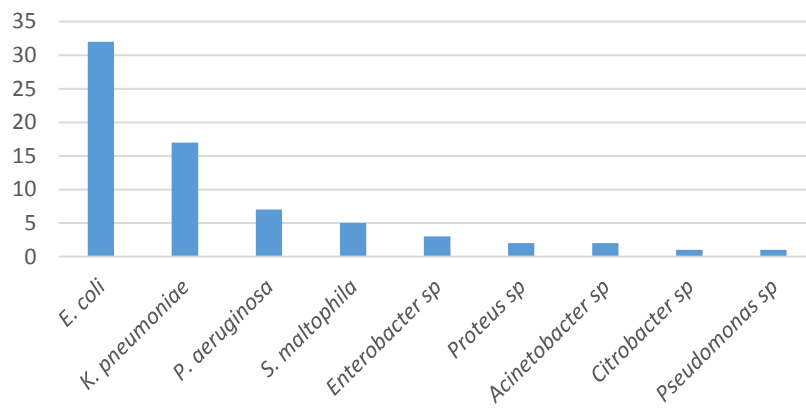
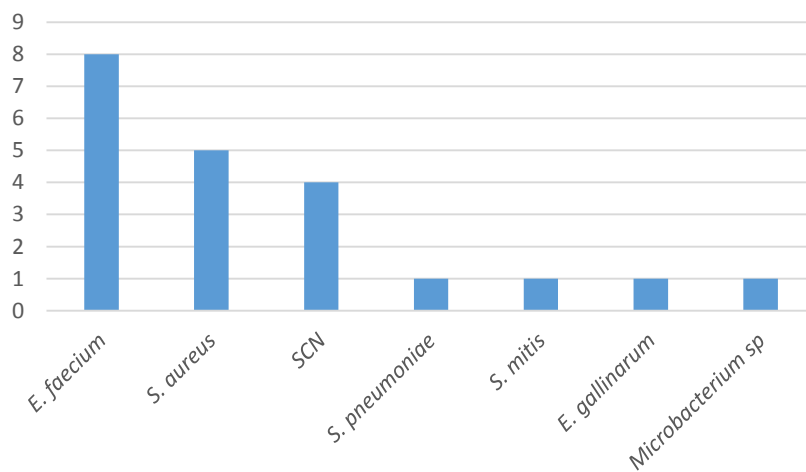


Figura 3. CGP post-quimioterapia



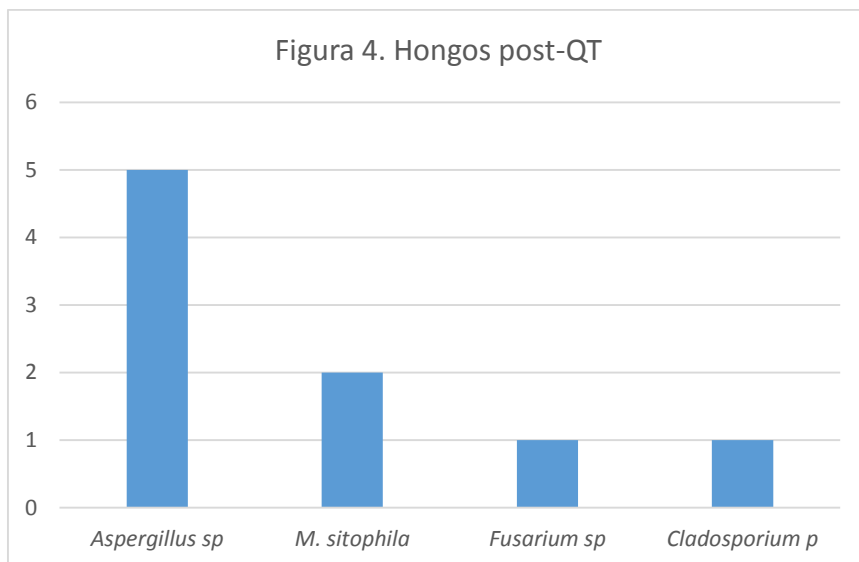


Tabla 4. Sitio de aislamientos microbiológicos post-QT

| | |
|-------------------------------|----|
| Sitio de aislamientos post-QT | 52 |
| Hemocultivo | 16 |
| Absceso | 15 |
| Urocultivo | 5 |
| Biopsia nariz/cornete | 5 |
| Exudado nasal | 4 |
| Piel | 3 |
| LBA | 3 |
| Líquido biliar | 1 |
| Catéter | 1 |
| AET | 1 |

Tabla 5. Prevalencia de resistencia antimicrobiana de los aislados más frecuentes

| | |
|------------------------------|---|
| Resistencia a ciprofloxacino | <i>E. coli</i> 27 (84%) <i>K. pneumoniae</i> 4 (24%) <i>P. aeruginosa</i> 2 (29%) |
| BLEE | <i>E. coli</i> 22 (69%) <i>K. pneumoniae</i> 7 (41%) |
| Resistencia a carbapenémicos | <i>E. coli</i> 2 (6%) <i>K. pneumoniae</i> 2 (12%) <i>P. aeruginosa</i> 4 (57%) |

La mediana de duración de la neutropenia fue de 19 días y la mediana de hospitalización fue de 30 días. Seis pacientes murieron durante la hospitalización y 3 más 30 días después de su egreso para una mortalidad total de 9.5%.

VIII. Discusión

La prevalencia de infecciones en los pacientes con leucemias agudas que reciben quimioterapia de inducción es alta (78.9%). Similar a lo reportado en la literatura, los microorganismos Gram negativos son los más prevalentes en esta población. *P. aeruginosa* es el microorganismo clásicamente descrito como principal patógeno en pacientes con neutropenia febril; en este estudio conformó el 12.9% de los aislados en pacientes que presentaron infección. La relativa baja frecuencia de *P. aeruginosa* contrasta con lo encontrado en diversos reportes internacionales. Sin embargo, esos reportes toman en cuenta pacientes con neutropenia febril, independientemente del ciclo de quimioterapia que estén recibiendo. Nuestra baja prevalencia podría reflejar que estos pacientes estaban hospitalizados por primera vez, a diferencia de aquéllos que ingresan de forma repetitiva al hospital.

Los patrones de resistencia antimicrobiana encontrados antes y después de la administración de quimioterapia sugieren que la exposición al ambiente hospitalario y a antibióticoterapia de amplio espectro favorecen su presencia.

En años recientes se ha debatido mucho acerca del uso de profilaxis antibacteriana en esta población dado que es alta la prevalencia de microorganismos resistentes a los fármacos empleados para este motivo. En este estudio no se observó beneficio para prevenir infecciones con el uso de ciprofloxacino. El uso de trimetoprim/sulfametoxazol fue más frecuente en el grupo de pacientes que no presentaron infección, pero la cantidad de pacientes

que usaron este medicamento es baja como para poder adjudicarle un beneficio anti-infeccioso claro.

Los focos de infección que se presentaron después de la quimioterapia de inducción fueron diversos. Destaca que $\frac{1}{4}$ de la población presentó una infección fúngica invasiva probada o probable por hongos filamentosos, a pesar de que el tipo de leucemia más frecuente no fue la mieloide. Esto podría explicarse por el tiempo prolongado de neutropenia en toda la población y en el uso no sistematizado de profilaxis antifúngica.

A pesar del uso de antimicrobianos de muy amplio espectro para el tratamiento de la neutropenia febril, sólo se observaron 5 casos de infección por *C. difficile* (ICD). Esta relativa baja prevalencia debe de compararse con las tasas de ICD de cada uno de los años analizados. Así mismo, el seguimiento de este estudio no se extendió más allá de 30 días, pudiendo omitirse casos de esta infección presentados más adelante.

Destaca que, a pesar de que la hospitalización prolongada y la presencia de múltiples focos de infección, la mortalidad de nuestra población es baja (6% en la hospitalización y 9.4% hasta después de 30 días del egreso). Esto corresponde con la vigilancia estrecha de estos pacientes, así como de la premura en el inicio de los tratamientos antimicrobianos y el control de foco óptimo en todos los casos. Una vez más se demuestra que estas maniobras son las que mayor impacto tienen en el desenlace de los pacientes con sepsis.

IX. Conclusiones

Los pacientes con leucemias agudas que reciben quimioterapia de inducción son una población susceptible de infecciones graves. Los microorganismos más frecuentes en nuestro medio son los bacilos Gram negativos, particularmente los pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*.

La profilaxis antibacteriana continúa siendo tema de debate, ya que cada vez se encuentra menor beneficio de su uso.

La elección del tratamiento antibiótico empírico debe de ser basada en el foco clínico de infección y la gravedad del paciente. En nuestra población, *P. aeruginosa* no es el patógeno predominante, por lo que podría reconsiderarse el uso de antibióticos con cobertura anti-pseudomonas.

A pesar de no ser una población considerada como de alto riesgo, los pacientes con leucemia aguda linfocítica presentaron infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos y deben de considerarse dentro del diferencial durante el abordaje de la neutropenia febril en esta población.

X. Referencias bibliográficas

- ¹ Bodey, G.P. et al. *Supp Care Cancer*. 1997; 5: 351-357.
- ² Klastersky, J. et al. *Ann Oncol*. 2016; 27(5): v111-v118.
- ³ Klastersky, J. et al. *Clin Inf Dis*. 2004; 39(S1): 32-37.
- ⁴ Freifeld, A.G. et al. *Clin Inf Dis*. 2011; 52(4): e56-e93.
- ⁵ Swati, M. et al. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2010; 26(2): 49-55.
- ⁶ Taj, M. et al. *J Oncol*. 2015; 2015: 1-5.
- ⁷ Lyman, G.H. et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 90: 190-199.
- ⁸ Smith, T.J. et al. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3187-3205.
- ⁹ Burutaran, M.B. et al. *Rev Brasil Hematol Hemoter*. 2015; 37(1): 28-33.
- ¹⁰ Rhodes, A. et al. *Crit Care Med*. 2017; 45(3): 486-552.
- ¹¹ Perron, T. et al. *BMC Health Serv Res*. 2014; 14: 162-168.
- ¹² Rosa, R.G. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(7): 3799-3803.
- ¹³ Klastersky, J. et al. *J Clin Oncol*. 2000; 18(16): 3038-3051.
- ¹⁴ Alshukairi, A. et al. *J Inf Public Health*. 2016; 9: 443-451.
- ¹⁵ Aguilar-Guisado, M. et al. *Lancet*. 2017; 4: e573-e583.
- ¹⁶ Gaytán-Martínez, J. et al. *Arch Med Res*. 2000; 31: 388-392.
- ¹⁷ Ugarte-Torres, A. et al. *RIC*. 2006; 58(6): 547-554.
- ¹⁸ Arber, D.D. et al. *Blood*. 2016; 127: 2395-2405.
- ¹⁹ Mandell, L.A. et al. *CID*. 2007; 44: S27-72.
- ²⁰ De Pauw, B. et al. *CID*. 2008; 46: 1813-1821.
- ²¹ Mermel, L. A. et al. *CID*. 2009; 49: 1-45.
- ²² Hooton, T.M. et al. *CID*. 2010; 50: 625-663.
- ²³ Stevens, D.L. et al. *CID* 2014; 59: e10-e52.
- ²⁴ Solomkin, J.S. et al. *CID*. 2010; 50: 133-164.

²⁵ Mc Donald, L.C. et al. CID. 2018; 66: e1-e48.

²⁶ Rodrigues, F.G. et al. World J Gastroenterol. 2017; 23(1): 42-47.