



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"**



**RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS EN PACIENTES
ONCOHEMATOLOGICOS, EN PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA CON
NEUTROPENIA FEBRIL. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE
TEJERA" SEPTIEMBRE 2014- ABRIL 2015.**

Autor: Ojeda Oryoli

Valencia, Octubre de 2015



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"**



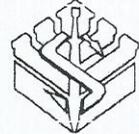
**RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS EN PACIENTES
ONCOHEMATOLOGICOS, EN PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA CON
NEUTROPENIA FEBRIL. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE
TEJERA" SEPTIEMBRE 2014- ABRIL 2015.**

Autor: Ojeda Oryoli

Tutor: Elena Lisott

**Trabajo Especial de Grado que se presenta como requisito
para optar al Título de Especialista en Medicina Interna.**

Valencia, Octubre de 2015



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS EN PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA CON NEUTROPENIA FEBRIL. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA" SEPTIEMBRE 2014 - ABRIL 2015.

Presentado para optar al grado de **Especialista en Medicina Interna** por el (la) aspirante:

OJEDA M., ORYOLI E.
C.I. V – 18344377

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

En Valencia, a los dieciséis días del mes de octubre del año dos mil quince.

Prof. Marcos Hernández J. (Pdte)

C.I. 5386858

Fecha 16 Octubre 2015

Prof. Migyeri Chirinos

C.I. 14070560

Fecha 16/10/2015

TG: 33-15



Prof. Douglas Arias

C.I. 2844540

Fecha 16/10/2015

ÍNDICE GENERAL

	pp
Índice de Tablas.....	iv
Resumen.....	v
Abstract.....	vi
Introducción.....	1
Metodología.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	13
Conclusiones y recomendaciones.....	15
Referencias Bibliográficas.....	16
Anexos.....	18

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	pp
Distribución según edad y sexo.....	20
Tabla 2:	
Distribución según patología oncohematológica y nivel de Neutropenia.....	21
Tabla 3:	
Distribución según síndrome clínico y comorbilidad asociada.....	22
Tabla 4:	
Asociación entre el grado de neutropenia y el tipo de Patología hematológica.....	23
Tabla 5:	
Asociación entre la presencia de Neutropenia Severa o Grave y la de Leucemia Aguda.....	24
Tabla 6:	
Asociación entre el tipo de quimioterapia recibida y el grado de neutropenia	25
Tabla 7:	
Asociación entre la presencia de comorbilidad y neutropenia severa...	26

**RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS EN PACIENTES
ONCOHEMATOLOGICOS, EN PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA CON
NEUTROPENIA FEBRIL. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE
TEJERA" SEPTIEMBRE 2014- ABRIL 2015.**

Autor: Oryoli Ojeda

Año: 2015.

RESUMEN

Uno de los progresos más destacables de la medicina en los últimos años es el incremento de la expectativa de vida en los pacientes oncológicos. Sin embargo, el incremento de la supervivencia durante períodos de profunda inmunosupresión ha hecho de las infecciones una de las complicaciones más frecuentes y devastadoras. La neutropenia febril (NF) y sus complicaciones infecciosas son algunos de los efectos adversos más importantes derivados del manejo del paciente oncohematológico en tratamiento con quimioterapia.

Objetivo: Analizar la presencia de bacteriemia y fungemia en pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico, con neutropenia febril, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Departamento de Emergencias de Adultos de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", septiembre 2014- abril 2015. **Metodología:** Se realizó un estudio, observacional, descriptivo-correlacional, y transversal. La muestra fue no probabilística, intencional, integrada por 24 pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico, que presentaron neutropenia febril. **Resultados:** hubo predominio estadísticamente significativo para el sexo masculino, la patología oncohematológica más frecuente fue la Leucemia Mieloblástica Aguda, 54,2 %. El 50% de muestra tuvo Neutropenia Grave. Las infecciones respiratorias bajas (IRB) fueron el foco infeccioso más frecuente con 16,7 %. El esquema terapéutico más empleado fue el CALGB 7 x 3.

Conclusiones: El 95,8 % de los pacientes tuvo hemocultivo negativo, solo una paciente femenina de 21 años de edad, portadora de linfoma no Hodgkin y 527 neutrófilos, presentó un hemocultivo positivo para hongos sensible al fluconazol.

PALABRAS CLAVES: neutropenia febril, oncohematologicos, hemocultivos.

**RESULTS OF BLOOD CULTURES IN PATIENTS FOR
ONCOHEMATOLOGIC DISEASE, CHEMOTHERAPY PROTOCOL WITH
FEBRILE NEUTROPENIA. CITY HOSPITAL "DR. ENRIQUE TEJERA"
SEPTEMBER 2014- APRIL 2015.**

Author: Oryoli Ojeda

Year: 2015

ABSTRACT

One of the most significant advances in medicine in recent years is the increase in life expectancy in cancer patients. However, the increased survival during periods of profound immunosuppression has one of the most common and devastating complications infections. Febrile neutropenia (FN) and infectious complications are among the most important adverse effects arising from the handling of blood-cancer patients undergoing chemotherapy.

Objective: To analyze the presence of fungal infection and bacteremia in patients for oncohematologic disease in chemotherapeutic treatment, with febrile neutropenia, hospitalized in the Internal Medicine service of the Emergency Department of the City Adult Hospital "Dr. Enrique Tejera", September 2014- April 2015.

Methodology: a study was conducted, observational, descriptive-correlational, and transversal. The sample was not probabilistic, intentional, composed of 24 patients for oncohematologic disease in chemotherapy treatment, which presented febrile neutropenia.

Results: there was a predominance statistically significant for the males, a pathology oncohematologica was the most frequent acute myeloblastic leukemia, 54.2 %.50% of sample had Neutropenia Grave. Lower respiratory infections (IRB) were the most frequent infectious focus with 16.7 %. The therapeutic regimen was the most used CALGB 7 x 3. **Conclusions:** 95.8% of patients had negative blood cultures ,only a female patient of 21 years of age, carrier of non-hodgkin 'S Lymphoma and 527 neutrophils, presented a positive blood culture for fungi sensitive to fluconazole.

KEY WORDS: febrile neutropenia, for oncohematologic disease, blood cultures.

INTRODUCCION

Uno de los progresos más destacables de la medicina en los últimos años es el incremento de la expectativa de vida en los pacientes oncológicos. Esto es el resultado de la combinación de diferentes medidas terapéuticas entre las que cabe destacar: la administración de quimioterapia más intensa, el trasplante de progenitores hematopoyéticos, las transfusiones de plaquetas, la utilización de factores estimuladores de colonias de granulocitos, la disponibilidad de catéteres intravasculares de larga duración, el progreso de las técnicas de diagnóstico por imagen y el desarrollo de nuevos antimicrobianos en su utilización terapéutica o preventiva.¹

Sin embargo, el incremento de la supervivencia durante períodos de profunda inmunosupresión ha hecho de las infecciones una de las complicaciones más frecuentes y devastadoras, constituyendo una de las causas más importantes de morbi-mortalidad. La neutropenia es el factor de riesgo de desarrollo de infección más importante en el paciente oncológico. Aunque se puede presentar de forma espontánea en el contexto de la enfermedad de base, en la gran mayoría de ocasiones tiene lugar como consecuencia de la quimioterapia antitumoral.^{1,2,15}

La neutropenia febril (NF) y sus complicaciones infecciosas son algunos de los efectos adversos más importantes derivados del manejo del paciente oncohematológicos en tratamiento con quimioterapia. La NF debe ser entendida, hasta que se demuestre lo contrario, como de causa infecciosa en un hospedero inmunocomprometido y debe abordarse como una emergencia médica por la alta morbilidad y mortalidad que conlleva. Según cuál sea la enfermedad de base, el estado inmunológico, las co-morbilidades y esquema de quimioterapia, se modifica el riesgo de desarrollar NF, su gravedad y finalmente su pronóstico.²

El inicio precoz de antibioterapia en esta situación es fundamental, además deben ser administrados en la primera hora de la aparición de la fiebre. Aunque es obligada la obtención de hemocultivos de forma sistemática en todo proceso de neutropenia febril, en sólo el 30% de éstas se documentará bacteriemia.¹

El uso de quimioterapia agresiva para el tratamiento de las neoplasias hematológicas induce inmunosupresión secundaria que se asocia con un aumento significativo en la frecuencia y gravedad de las infecciones en este grupo de pacientes. El riesgo para desarrollar fiebre o infección debidas a la quimioterapia varía de 40-70%, siendo la gravedad y duración de la neutropenia los factores de riesgo más importantes. El uso empírico de agentes antimicrobianos ha producido cambios en la etiología de las infecciones bacterianas, y como consecuencia a esta práctica se asocia hoy fuertemente con mecanismos de resistencia bacteriana el uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro con propósitos profilácticos o terapéuticos, induciendo la selección de cepas resistentes que se asocian con bacteriemia y superinfecciones por hongos.^{1,2,15}

Hace 20 años, los agentes bacterianos causantes de bacteriemia eran principalmente los gramnegativos. Hoy, en general y dependiendo de cada hospital, las principales bacterias aisladas en pacientes con neutropenia o cáncer son cocos aeróbicos grampositivos, siendo entre 60-70% de éstos *Staphylococcus coagulasa negativo*, *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, otras bacterias gramnegativas como *E. coli* y enterobacterias como *Pseudomona aeruginosa*.^{1,15}

Las infecciones fúngicas están presentes en el 20% de los pacientes con neoplasias hematológicas, siendo las especies más frecuente la *Candida* y el *Aspergillus*. La utilización previa de antibióticos, los corticoides, los catéteres venosos centrales y la inmunosupresión celular son factores de riesgo de infección fúngica. Los neutrófilos juegan un papel crucial en el control de estas infecciones.¹

Conocer la prevalencia de las infecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con neutropenia febril y su susceptibilidad a los antibióticos y antimicóticos es una prioridad en todo servicio hematológico, para iniciar de manera pronta y efectiva el tratamiento empírico.^{1,2}

En una investigación realizada, por Ramos y colaboradores, entre enero 2001 y agosto 2004 se detectaron 82 bacteriemias durante episodios de neutropenia febril. Los agentes identificados eran bacilos gramnegativos (*Escherichia coli* 47%, *Enterobacter cloacae* 18%, *K. pneumoniae* 11%, *P. aeruginosa* 7%, *Stenotrophomona maltophilia* 7%) y cocáceas grampositivas (*Staphylococcus coagulasa negativa* 66% y *S. aureus* 14%), predominando los bacilos gramnegativos en los cuatro años de estudio.³

En el año 2004, Rabagliati y colaboradores, confirmaron el predominio de bacilos gramnegativos en un estudio prospectivo, en el que se caracterizaron 38 episodios de NF en pacientes con alto y bajo riesgo, definido según los criterios fijados por Klastersky y cols. Se alcanzó un rendimiento global de 21% para hemocultivos, 58% correspondieron a bacilos gramnegativos y 33% a cocáceas grampositivas, sin comprobarse diferencias en los aislados de pacientes con episodios de NF de alto y bajo riesgo.⁴

En el año 2007, en Israel, Paul y colaboradores. Publicaron un estudio titulado epidemiología de la bacteriemia con neutropenia febril: la experiencia de un solo centro, 1988-2004, donde se realizó una recolección prospectiva de datos de todos los pacientes con neutropenia ($< 500/\text{mm}^3$) y bacteriemia o fungemia clínicamente significativa, entre los adultos estudiados se presentaron 462 episodios de bacteriemia o fungemia, siendo el germen más frecuentemente aislado del torrente sanguíneo la *Escherichia coli*. Las bacterias Gram-negativas predominaron durante todo el período de estudio.⁵

La duración de la estancia hospitalaria antes de la bacteriemia tuvo un impacto importante en los patógenos causantes de la misma, y su susceptibilidad antibiótica. La prevalencia de *E. coli* disminuyó con el tiempo

en el hospital, mientras que las tasas de *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* Y *Candida spp.* aumento, hubo resistencia a la monoterapia de amplio espectro, ésta se observó en más del 40 % de las bacterias Gram-negativas cuando la bacteriemia fue adquirida después de 14 días en el hospital.⁵

En el 2009, Rabagliati y colaboradores, publicaron un estudio llamado etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico (CH) y de órganos sólidos (COS) en el Chile, se estudiaron 154 episodios de NF correspondientes a 87 pacientes, se documentó infección clínica y/o microbiológicamente en 76 %. Los más frecuentes fueron: el foco gastrointestinal 31,5 %, respiratorio alto 30,3 % y respiratorio bajo 16,9 %.⁶

En 30,5 % hubo hemocultivos positivos: bacilos gram-negativos en 51%, cocáceas grampositivas en 41%, levaduras en 8%. En 18,3% de los episodios no se identificó causa de fiebre.⁶

La neutropenia febril es una entidad común en el manejo de personas afectadas con enfermedades hematológicas. Es definida como un conteo absoluto de neutrófilos entre 1500-1000/mm³ leve, 1000-500/mm³ moderada, menor 500/mm³ grave y la mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos menor a 100/mm³. Su duración también es otro factor importante asociado con el riesgo de infecciones severas en inmunocomprometidos.^{7,8,9,10,12}

Por otro lado, se define fiebre como la temperatura axilar > 38,3 ° C en ausencia de causas ambientales obvias. Entre el 30 y 60% de pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes. Numerosos patrones de fiebre han sido asociados con varias enfermedades infecciosas y no infecciosas, pero no existen patrones patognomónicos ni tampoco algún

grado de fiebre claramente asociado con infecciones específicas en pacientes inmunocomprometidos.^{7,8,9}

La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que sean parte del régimen terapéutico, especialmente los esteroides suprarrenales y antiinflamatorios no esteroideos. Una de las decisiones más importantes con respecto al paciente inmunocomprometido es determinar si la fiebre requiere una evaluación urgente con rápida instauración de terapia antimicrobiana empírica.^{7,8}

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio, para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, así como el ciclo y curso de la quimioterapia recibida. Además, es de suprema importancia establecer si el paciente está recibiendo, profiláctica o empíricamente antibióticos, esteroides suprarrenales, agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonia.⁷

Investigar sobre antecedentes de alergias a drogas, procesos infecciosos previos y comorbilidades que pueden aumentar el riesgo de infecciones severas. Es preciso un cuidadoso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, ojos, sitios de venopunción, catéteres y tejido periungueal. Deben considerarse las infecciones concurrentes en otros pacientes hospitalizados en la misma área.^{7,8,9}

Al menos dos muestras de hemocultivos para bacterias deben ser tomadas en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, al menos una muestra debe ser tomada a través del catéter y otra de sangre periférica. La detección de bacteriemia se logra solamente entre el 20-40% de los pacientes neutropénicos febriles. El examen simple de orina puede ser de utilidad, pero debido a la ausencia de granulocitos, el examen microscópico de la orina puede ser normal en presencia de infección del

tracto urinario. El urocultivo está indicado si el paciente presenta síntomas o signos de infección, catéter urinario o uroanálisis anormal.^{7,8,9,14}

La mayoría de los pacientes con neutropenia febril presentan radiografía de tórax normal. No obstante, la realización de ésta es conveniente aún en ausencia de síntomas respiratorios, pues sirve como línea de base para comparar con próximas radiologías. El examen de líquido cefalorraquídeo no es recomendado como procedimiento de rutina, pero puede ser considerado si se sospecha infección del sistema nervioso central, recordando que la inflamación meníngea y la pleocitosis pueden estar ausentes en pacientes neutropénicos con meningitis. Adicionalmente, la hematología completa, pruebas de funcionalismo hepático y renal se deben realizar como parte del plan de cuidado y vigilancia de toxicidad por drogas.^{7,8}

En presencia de diarrea, las heces deben ser examinadas para toxinas de *Clostridium difficile* y enteropatógenos. Es importante mencionar, que los fluidos o sitios accesibles con infección potencial deben ser aspirados o biopsiados si es posible, aplicándoles a las muestras obtenidas coloraciones específicas para bacterias, micobacterias y hongos. Las infecciones de partes blandas, las relacionadas a catéteres, las infecciones urinarias y la bacteriemia, tienden a ser las infecciones más comúnmente encontradas en pacientes neutropénicos febriles.^{7,8}

Algunos clínicos creen que en ausencia de un foco identificable de infección, la fiebre observada dentro de las seis horas de la administración de un hemoderivado, es poco probable que sea de origen infeccioso. A pesar de esto y debido a las dificultades diagnósticas, los episodios febriles que sean temporalmente asociados con la administración de hemoderivados o con la administración de antineoplásicos, deben ser considerados potencialmente infecciosos y tratados como tal.⁷

Con respecto a la terapia antibiótica empírica las bacterias conforman el 85-90% de los patógenos asociados con fiebre debido a esto la administración empírica de antibióticos es necesaria en pacientes

neutropénicos febriles, porque actualmente no existen pruebas diagnósticas disponibles lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la causa microbiana de la fiebre. El manejo se suele realizar a base de antibióticos de amplio espectro, vía intravenosa y a las dosis terapéuticas máximas.⁷

Una amplia variedad de bacterias gram-positivas y gram-negativas pueden ser responsables de estas infecciones. Y a pesar de que los organismos gram-positivos predominan en la mayoría de los centros, estos microorganismos no causan infecciones que comprometan inmediatamente la vida del paciente. La principal razón para una evaluación rápida y para el uso de antibioticoterapia empírica en el paciente inmunocomprometido es el riesgo de infecciones por bacterias gram-negativas, pues éstas tienden a ser más virulentas.⁷

Recientes series muestran que los microorganismos más frecuentes en pacientes con cáncer incluyen organismos gram-positivos (Ej., estafilococos coagulasa negativa, enterococos, *S.aureus*). Sin embargo, variaciones geográficas de la flora microbiana existen, con muchos centros reportando un incremento en la incidencia de bacteriemias por gram -negativos. Hoy, patógenos como *Stenotrophomona maltophilia* han emergido en algunos hospitales como la causa más frecuente de infección por gram -negativos en pacientes neutropénicos, con una alta mortalidad asociada; sin dejar de lado los patógenos tradicionalmente descritos en neutropenia febril como *E.coli*, *P. aeruginosa* y *K.pneumoniae*.⁷

El tratamiento empírico de amplio espectro tradicionalmente puede necesitar la combinación de dos o más antibióticos. Aunque existen aún controversias en relación al uso de terapia combinada versus monoterapia. Ninguna combinación particular ha demostrado ser claramente superior a otra. El régimen a escoger depende de muchos factores entre los que destacan, los patrones de sensibilidad institucional, la experiencia institucional e individual, los parámetros clínicos, los costos y también de

ciertas circunstancias como alergia a drogas o disfunción de órganos, que pueden limitar el uso de algunos antibióticos.^{7,9}

Todo lo antes expuesto motiva a la realización de esta investigación, la cual es factible y genera las siguientes interrogantes: ¿Cuáles infecciones bacterianas o micóticas son más frecuentes en los pacientes oncohematológicos? ¿Cuál es la susceptibilidad antimicrobiana de los agentes causales? ¿Los pacientes con comorbilidades están expuestos a mayor grado de neutropenia? ¿Está relacionado el esquema quimioterápico y la patología oncohematológica con el grado de NF?

Objetivo General

Analizar la presencia de bacteriemia y fungemia en pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico, con neutropenia febril, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Departamento de Emergencias de Adultos de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, en el periodo septiembre 2014- abril 2015.

Objetivos Específicos

1. Categorizar los pacientes por edad, sexo, patología oncohematológica, nivel de neutropenia, síndrome clínico y comorbilidades.
2. Relacionar nivel de neutropenia y patología oncohematológica.
3. Relacionar nivel de neutropenia y protocolo de quimioterapia recibido.
4. Relacionar la existencia de comorbilidades y el desarrollo de neutropenia severa.
5. Identificar los gérmenes implicados y su susceptibilidad antimicrobiana antimicótica.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio, observacional, descriptivo, y transversal. La población estuvo constituida por los pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico, que presentaron neutropenia febril, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Departamento de Emergencias de Adultos de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, en el periodo septiembre 2014- abril 2015.

La muestra fue no probabilística, intencional, integrada por 24 pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico, que presentaron neutropenia febril, fueron hospitalizados en el servicio antes mencionado, aceptaron participar y cumplían con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de patología oncohematológica, que estuviera en un protocolo de quimioterapia y que presentara neutropenia febril. Como técnica de recolección de datos se utilizó la entrevista estructurada y el instrumento fue una encuesta contentiva de las variables en estudio (Anexo A).

Previo consentimiento informado (Anexo B), se practicó exploración física completa y estudio microbiológico el cual contó con hemocultivos periféricos tomado por el residente de guardia, con muestra de 5 ml de sangre por venopunción en ambos brazos y se inoculó en dos frascos que contenían un medio de cultivo específico para organismos aerobios y hongos, el cual se proceso de forma manual, y el cual tuvo un tiempo de incubación de 120 horas, previo inicio de antibioticoterapia empírica en presencia de fiebre.

La neutropenia febril se definió de la siguiente manera: cuenta absoluta de neutrófilos entre $1500-1000/\text{mm}^3$ leve, $1000-500/\text{mm}^3$ moderada y menor a $500/\text{mm}^3$ grave y severa menor de $100/\text{mm}^3$ acompañada de fiebre, temperatura axilar de $38,3\text{ }^\circ\text{C}$.

Los datos se procesaron con el software SPSS versión 20. Los resultados se presentan cuadros de distribución de frecuencias y de asociación. Se corroboró el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y estas se describen con la media y desviación estándar. Se realizaron comparaciones de proporciones con la prueba Z y se buscó asociación entre las variables cualitativas con la prueba chi cuadrado (χ^2) o el estadístico exacto de Fisher en las tablas tetracóricas. Para todas las pruebas se asumió un nivel de significancia de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudió una muestra de 24 pacientes oncohematológicos, cuya distribución según edad y sexo se presenta en la Tabla 1. 66,7 % (16) eran hombres, con predominio estadísticamente significativo para el sexo masculino ($Z = 2,02$; $P = 0,02$), 45,8 % (11 pacientes) tenían 35 años o menos. La edad tuvo un valor mínimo de 16 años, máximo de 64, con promedio de 37,87 años y desviación estándar de 14,18 años. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la edad y sexo de los integrantes de la muestra ($\chi^2 = 4,65$; $P = 0,32$).

La patología oncohematológica más frecuente fue la Leucemia Mieloblástica Aguda, presente en 13 pacientes (54,2 %). La mitad de la muestra, 12 personas, tuvieron Neutropenia Grave y 8,3 % la tuvo Severa (Tabla 2). El recuento de neutrófilos tuvo un valor mínimo de $38/\text{mm}^3$, máximo de $1400/\text{mm}^3$, con una media de $588/\text{mm}^3$ y desviación típica de $432/\text{mm}^3$.

Las infecciones respiratorias baja (IRB) fue el foco infeccioso más frecuente con 16,7 % seguido de Infección de partes blandas (IPB) e infección del tracto urinario (ITU) con 12,5 % cada uno. El 20,8 % presentó hipertensión arterial (HTA) como comorbilidad asociada (Tabla 3).

Entre los 12 pacientes con neutropenia grave, 66,7 % tenían leucemia mieloblástica aguda, entre los 2 pacientes con neutropenia severa uno presentaba leucemia mieloblástica aguda y la otra leucemia linfoblástica aguda. Por su parte, entre los 6 pacientes con neutropenia moderada, el 50% tuvo leucemia mieloblástica aguda (Tabla 4).

De los 14 pacientes con neutropenia severa o grave, 85,7 % (12 sujetos) presentaron algún tipo de leucemia aguda; no existió asociación

estadísticamente significativa entre el hecho de presentar neutropenia severa o grave y tener alguna variante de leucemia aguda (Tabla 5). Prueba exacta de Fisher $P = 0,14$).

La asociación entre el tipo de quimioterapia recibida y el grado de neutropenia se puede apreciar en la Tabla 6. El esquema terapéutico más empleado fue el CALGB 7 x 3 en un total de 8 pacientes (33 %), teniendo de estos 8 un 75 % neutropenia grave o severa (6 pacientes).

De los integrantes de la muestra el 95,8 % el hemocultivo fue negativo, solo una paciente femenina de 21 años de edad, portadora de linfoma no Hodgkin y $527/\text{mm}^3$ neutrófilos en su recuento, presentó un hemocultivo positivo para hongos sensibles al fluconazol.

No se evidenció asociación estadísticamente significativa entre la presencia de alguna comorbilidad y la neutropenia severa (Tabla 7: Prueba exacta de Fisher: $P = 0,296$).

DISCUSIÓN

Muchas son las causas que predisponen a un paciente con enfermedad neoplásica a la adquisición de una infección, siendo en primer lugar, la transgresión de las barreras primarias de defensa como la piel, la quimioterapia que altera la barrera gástrica, y el uso de antibióticos de amplio espectro que rompe el equilibrio de la flora anaeróbica intestinal.¹⁰

En el presente estudio se observó que de los 24 pacientes evaluados el 66.7% correspondía al sexo masculino, lo cual coincide con lo publicado por Rodríguez y Col. en 1997. No hubo resultados concluyentes con respecto a la edad. Sin embargo se evidenció que las infecciones respiratorias baja (IRB) fueron el foco infeccioso más frecuente con 16,7 % seguido de Infección de partes blandas (IPB) e infección del tracto urinario (ITU) con 12,5 % cada uno, lo cual difiere con la literatura y lo publicado por Madrid y Col. en el 2013, donde el principal foco está dado por las infecciones a nivel de piel.^{2,10}

De manera similar a otros estudios, y en comparación con un estudio realizado por Hinojosa y Col. en el 2014, se evidenció que el principal diagnóstico hematológico fue la LMA con 54,2%, y por ende el esquema de quimioterapia más utilizado el CALGB 7x3. Además se constató que generalmente los pacientes con leucemia aguda tenían criterio para neutropenia febril grave y severa^{2,10,13,15}

También es importante mencionar que el 33.3% no presentó foco infeccioso evidente lo cual se justifica en estos pacientes debido a que en la neutropenia, no se desarrolla o es muy pobre la respuesta inmunológica, similar a los hallazgos encontrados por Madrid y Col. en el 2013.^{2,8,10}

Solo se logro obtener un hemocultivo positivo aislándose *cándida Albicans*, siendo este el principal germen mencionado en la literatura en casos de fungemia, sin embargo no se obtuvo episodios de bacteriemias lo cual es discordante con la literatura la cual refiere que en presencia de neutropenia febril su detección se logra entre un 19-40%.^{7,11}

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Mediante este estudio se concluyó que 95,8 % de los integrantes de la muestra tuvieron un hemocultivo negativo, solo documentándose un episodio de neutropenia febril asociado a candidemia. El aislamiento de un microorganismo confiere muchas ventajas, incluyendo la elección y duración óptimas del tratamiento. Descartar una bacteriemia es también importante, debido a que permite suspender el tratamiento antibiótico y reducir el tiempo y costo de internación, como también disminuir el desarrollo de resistencia.

Sin embargo los resultados obtenidos en este estudio no concuerdan con lo mencionado en la literatura donde se señala que el porcentaje de resultados positivos de hemocultivos debe estar entre un 20-40% lo cual nos hace reflexionar en los factores que influyen en el rendimiento de dicho cultivo, entre ellos fallos al momento de la toma de la muestra la cual se debería obtener entre 30 minutos a 2 horas previos al pico febril, el volumen de la muestra en adultos entre 5-10 ml para mayor sensibilidad, si se cumplió de forma estricta la toma previa al inicio de antibioticoterapia, uso de medios de cultivos específicos y por último el método de procesamiento utilizado ya que hay diferentes métodos con distintos rendimientos en cuanto a sensibilidad y rapidez en la detección.

En este contexto, se insta a estimular el conocimiento entre los miembros del equipo clínico sobre la toma correcta de hemocultivos, la designación de un personal encargado para la toma del mismo para así generar un aumento de hemocultivos adecuadamente admitidos, y por ultimo optimizar los recursos institucionales ya que esto tendría gran impacto y beneficios en el manejo adecuado de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Fortún A. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Ramón y Cajal; An. Sist. Sanit. Navarra. Vol.2004; vol (27): Suplemento 3.
2. Madrid C, Díaz L, Combariza J. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. Rev. Chilena Infectol 2013; 30 (2): 195-201
3. Ramos G, Domínguez I, Benítez R. Etiología de bacteriemias en neutropenia febril de pacientes adultos con cáncer. Hospital Clínico Universidad Católica 2001-2004.
4. Rabagliati R, Benítez R, Domínguez I. Perfil clínico y categorización de riesgo de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 42.
5. Paul M; Gafter - Gvili A; Leibovici L. La epidemiología de la bacteriemia con neutropenia febril: la experiencia de un solo centro, 1988-2004. IsrMedAssoc. 2007; (6): 424-9.
6. Rabagliati B, Fuentes L. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. Rev. Chilena Infectol.2009; 26(2): 106-113
7. Torres H. Neutropenia Febril: una revisión del tema. Academia Biomédica Digital.2003; (16) , 13 págs.
8. Dufort G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. ArchPediatrUrug 2009; 80(1): 37-41.
9. Lema M. 1Neutropenia febril Clínica SOMA.2011; Vol. (2).
10. Rodríguez R, Figueroa E, Palma . Etiología Bacteriana de la Fiebre en el Paciente Neutropénico.1997. revista médica hondureña; vol.65-No. (4)
11. Bardossy AC, Petiti HG, Safar NL. Neutropenia febril: agentes etiológicos y respuesta a antibióticoterapia empírica en el Hospital Privado S.A- Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007. Experiencia Médica 2011 - Vol. 29 - Nº 1.
12. González X, Molina J, Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México? RevHematolMex 2013; 14:113-119.
13. Hinojosa L, Del Carpio D. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. RevMedHered. 2014; 25:22-29.

14. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2011 update by Infectious Diseases Society of América. *Clin Infect Dis*. 52(4):e56-93.
15. Gaytán J, Ávila M, Mata J. patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:325-32.

(ANEXO A)

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombres y Apellidos: _____.-
 C.I.: _____.- Teléfono: _____.-

Sexo: Masculino Femenino
 Edad: < 20 años 20 - 29 años 30 - 39 años 40 - 49 años 50 - 59 años > 60 años

Diagnóstico oncohematológico:
 Tipo de quimioterapia:

Hallazgos Clínicos:

Hallazgos Paraclínicos:

Laboratorios: hematología completa

Neutropenia leve Neutropenia moderada neutropenia grave
 neutropenia severa

Cultivos:

Hemocultivo

Germen aislado: _____.-

Antibiograma:

Antibiótico	R	I	S	Antibiótico	R	I	S	Antibiótico	R	I	S
Ac. nalidixico				Cefuroxima				Norfloxacina			
Ac. pipemidico				Ciprofloxacina				Ofloxacina			
Amikacina				Clindamicina				Oxacilina			
Ampicilina				Vancomicina				Penicilina			
Ampicilina-sulbacta				Colistin				Piperacilina-tazobactam			
Aztreonam				Eritromicina				Rifampicina			
Cefaclor				Trimetropinsulfametox				Teicoplanina			
Cefalotina				Gentamicina				Tetraciclina			
Cefepime				Imipenem				Itraconazol			
Cefexima				Levofloxacina				Anfotericina B			
Cefoperaz-sulbactam				Meticilina				Caspofungina			
Cefotaxima				Linezolid				Voriconazol			
Ceftazidime				Nitrafurantoína				Fluconazol			

(ANEXO B)**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Señor(a) _____
CI: _____ En pleno uso de mis Facultades, libre y voluntariamente manifiesto que he sido debidamente informado a participar en la investigación titulada: **Resultados de hemocultivos en pacientes oncohematológicos, en protocolo de quimioterapia con neutropenia febril. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" septiembre 2014- abril 2015.**

Y en consecuencia autorizo a que me sea realizada entrevista y exámenes de laboratorio requeridos para ser parte de dicha investigación.

1. He comprendido la naturaleza del procedimiento
2. He tenido la oportunidad de aclarar mis dudas
3. Estoy satisfecho(a) con la información
4. Entiendo que mi consentimiento puede ser revocado antes de la realización del procedimiento

TABLA 1

Distribución según edad y sexo de pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico, con neutropenia febril. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014- abril 2015.

			Sexo		Total
			Masculino	Femenino	
Grupos de edad (años)	16 a 19	N	3	0	3
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	20 a 29	N	5	1	6
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	30 a 39	N	1	2	3
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	40 a 49	N	5	1	6
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	50 a 59	N	2	3	5
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	60 a 64	N	0	1	1
		%	0,0%	100,0%	100,0%
Total	N	16	8	24	
	%	66,7%	33,3%	100,0%	

Fuente: Datos de la investigación

$\chi^2 = 8,1$; 5 g.l.; P = 0,151.

TABLA 2

Distribución según patología oncohematológica y nivel de neutropenia de pacientes en tratamiento quimioterápico, con neutropenia febril. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014- abril 2015.

Patología Oncohematológica	Frecuencia	Porcentaje
Leucemia Mieloblástica Aguda	13	54,2
Leucemia Linfooblástica Aguda	5	20,8
Linfoma no Hodgkin	2	8,3
Leucemia Mieloide Crónica	2	8,3
Linfoma Hodgkin	1	4,2
Leucemia Linfocítica Crónica	1	4,2
Grado de Neutropenia		
Leve (1000 a 1500/mm ³)	4	16,7
Moderada (50 a 999/mm ³)	6	25,0
Grave (100 a 500/mm ³)	12	50,0
Severa (< 100/mm ³)	2	8,3
Total	24	100,0

Fuente: Datos de la investigación

TABLA 3

Distribución según síndrome clínico y comorbilidad asociada en pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico, con neutropenia febril. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014- abril 2015.

Síndrome Clínico	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	8	33,3
Infección Respiratoria Baja	4	16,7
Infección de Partes Blandas	3	12,5
Infección del tracto urinario	3	12,5
Síndrome diarreico	2	8,3
Absceso periodontal	1	4,2
Candidiasis orofaríngea	1	4,2
Mucositis grado I	1	4,2
Parasitosis intestinal	1	4,2
Comorbilidad		
Ninguna	17	70,8
Hipertensión arterial	5	20,8
Diabetes mellitus tipo 2	1	4,2
Diabetes tipo 2 e hipertensión arterial	1	4,2
Total	24	100,0

Fuente: Datos de la investigación

TABLA 4

Asociación entre el grado de neutropenia y el tipo de patología oncohematológica en pacientes en tratamiento quimioterápico, con neutropenia febril. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014- abril 2015.

		Patología oncohematológica						Total	
		LLA	LMA	LNH	LMC	LH	LLC		
Grado de neutropenia	Leve	n	1	1	1	1	0	0	4
		%	25%	25%	25%	25%	0%	0%	100%
	Moderada	n	1	3	1	1	0	0	6
		%	16,7%	50%	16,7%	16,7%	0%	0%	100%
	Grave	n	2	8	0	0	1	1	12
		%	16,7%	66,7%	0%	0%	8,3%	8,3%	100%
	Severa	n	1	1	0	0	0	0	2
		%	50%	50%	0%	0%	0%	0%	100%
	Total	n	5	13	2	2	1	1	24
		%	20,8%	54,2%	8,3%	8,3%	4,2%	4,2%	100%

Fuente: Datos de la investigación

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda

LNH: Linfoma no Hodgkin

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

LH: Linfoma Hodgkin

LLC: Leucemia Linfocítica Crónica

TABLA 5

Asociación entre la presencia de Neutropenia Severa o Grave y la de Leucemia Aguda en pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico .Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014-abril 2015.

			Leucemia Aguda		Total
			No	Sí	
Neutropenia	No	N	4	6	10
		%	40%	60%	100%
Severa o Grave	Sí	N	2	12	14
		%	14,3%	85,7%	100%
Total		N	6	18	24
		%	25%	75%	100%

Fuente: Datos de la investigación

Prueba exacta de Fisher: P = 0,17

TABLA 6

Asociación entre el tipo de quimioterapia recibida y el grado de neutropenia en pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico, con neutropenia febril. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014- abril 2015.

			Grado de neutropenia				Total
			Leve	Moderada	Grave	Severa	
Tipo de quimioterapia	Dana farber	N	2	2	1	0	5
	2005	%	40%	40%	20%	0%	100%
	CALGB 7 x 3	N	0	2	5	1	8
		%	0%	25%	62,5%	12,5%	100%
	AIEOP	N	0	0	1	1	2
	IDA –FLAG	%	0%	0%	50%	50%	100%
	PETHEMA	N	1	0	2	0	3
	2005	%	33,3%	0%	66,7%	0%	100%
	R-CHOP	N	1	1	0	0	2
		%	50%	50%	0%	0%	100%
	Protocolo	N	0	1	1	0	2
	paliativo	%	0%	50%	50%	0%	100%
	Protocolo	N	0	0	1	0	1
	ABVD	%	0%	0%	100%	0%	100%
	RITUXIMAB	N	0	0	1	0	1
		%	0%	0%	100%	0%	100%
Total	N	4	6	12	2	24	
	%	16,7%	25,0%	50%	8,3%	100%	

Fuente: Datos de la investigación

TABLA 7

Asociación entre la presencia de comorbilidad y neutropenia severa en pacientes oncohematológicos en tratamiento quimioterápico. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Septiembre 2014- abril 2015.

		Neutropenia severa		Total	
		No	Sí		
Presencia de comorbilidad	No	N	6	11	17
		%	35,3%	64,7%	100,0%
	Sí	N	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
Total	N	10	14	24	
	%	41,7%	58,3%	100,0%	

Fuente: Datos de la investigación

Prueba exacta de Fisher: P = 0,296