

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

“RELACIÓN ENTRE EL PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA Y MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL POSTQUIMIOTERAPIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE 2016 – 2018”

SIXTO JONATHAN CHALEN REYES MD.

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. VALERIA ARAUJO LASCANO

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ÁLVARO VILLACRES

QUITO, 2019

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a mi familia quienes, con su apoyo, amor infinito e incondicional, me han permitido cumplir una meta más en la vida; cada uno de mis logros están dedicados a ellos que son el motor que impulsa, orienta y da sentido a mi vida.

A la Dra. Valeria Araujo y al Dr. Álvaro Villacrés por su por su constante comprensión, paciencia y enseñanzas durante toda la investigación.

Igualmente, un agradecimiento a todo el personal del servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo, y a todos mis profesores de la prestigiosa Pontificia Universidad Católica del Ecuador, que me brindaron los conocimientos para llegar a ser un gran especialista.

DEDICATORIAS

A mi esposa e hijo, quienes son el motor de mi vida y de mis logros, ya que con su paciencia y amor me han permitido subir otro escalón.

A mis padres quienes con su perseverancia y lucha constante me han enseñado día a día el significado de fortaleza.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	1
DEDICATORIAS	2
RESUMEN	11
SUMMARY	12
CAPITULO I	13
1. INTRODUCCIÓN.....	13
CAPITULO II	15
2. MARCO TEORICO	15
2.1 NEUTROPENIA FEBRIL.....	15
2.1.1 Definición	15
2.1.2 Epidemiología	15
2.1.3 Factores que predisponen al desarrollo de neutropenia febril.....	17
2.1.4 Clasificación de grupos de riesgo y scores de evolución pronósticas	18
2.1.4.1. <i>Sistema de Talcott</i>	19
2.1.4.2. <i>Score MASCC</i>	21
2.1.4.1 <i>Score CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia)</i>	23
2.1.5 Evaluación clínica inicial.....	26
2.1.6.1 <i>Pruebas de Laboratorio de rutina</i>	27
2.1.6.2 <i>Microbiología y otras pruebas de diagnóstico</i>	27
2.1.6.3 <i>Marcadores de hongos en suero</i>	28
2.1.6.4 <i>Imagen</i>	28
2.1.7 Plan terapéutico	29
2.1.7.1 Pacientes de bajo riesgo.....	31
2.1.7.2 Pacientes de alto riesgo.....	31
3. INFECCIONES EN LA ERA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL	35
3.2. Factores de riesgo para infecciones por germen resistente en pacientes oncológicos.	37
3.3. Riesgo emergente de infecciones debido a bacterias multidrogorresistente durante la última década	38
3.4. Modificaciones al régimen terapéutico inicial en la era de la resistencia bacteriana	39

3.5.	Perspectivas futuras	40
4.	IMPACTO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL.....	41
4.1.	Resistencia bacteriana como factor de riesgo de mortalidad	41
4.2.	Otros factores asociados a mortalidad	43
4.2.1	<i>Tiempo de inicio de administración de antibióticos</i>	<i>43</i>
4.2.2.	<i>Reconocimiento temprano de sepsis y datos clínicos pronósticos.....</i>	<i>45</i>
4.2.3	<i>Rol de biomarcadores en la identificación y monitorización de infección bacteriana en neutropenia febril.....</i>	<i>46</i>
4.2.3.1	<i>Proteína C Reactiva (PCR)</i>	<i>47</i>
4.2.3.2	<i>Procalcitonina (PCT).....</i>	<i>47</i>
	CAPITULO III.....	49
4.	METODOLOGIA.....	49
4.2.	Justificación	49
4.3.	Problema de investigación	50
4.4.	Objetivos.....	51
4.4.1.	<i>Objetivo general</i>	<i>51</i>
4.4.2.	<i>Objetivos específicos.....</i>	<i>51</i>
4.5.	Diseño de estudio	52
4.6.	Muestra	52
4.7.	Operacionalización de variables.....	53
4.8.	Criterios de inclusión y exclusión	59
4.8.1.	Criterios de inclusión.....	59
3.7.2	Criterios de exclusión	59
4.9.	Procedimiento de recolección de información.....	59
4.9.1.	Procedimiento de diagnóstico	60
4.9.2.	Plan de análisis de datos	60
5.1.	Descripción general	62
5.1.1.	<i>Características demográficas.....</i>	<i>62</i>
5.1.2.	<i>Características de enfermedad de base de los pacientes.....</i>	<i>63</i>
5.1.3.	<i>Características clínicas al momento de la presentación del episodio febril</i>	<i>64</i>
5.1.4.	<i>Característica analítica en los episodios febriles</i>	<i>66</i>
5.2.	Espectro bacteriano, sitios de aislamientos y patrón de susceptibilidad antibiótica de pacientes oncohematológico con neutropenia febril postquimioterapia ...	67
5.2.1.	<i>Servicio de procedencia de toma de muestra</i>	<i>67</i>

5.2.2.	<i>Origen del sitio anatómico de la toma de muestra</i>	68
5.2.3.	<i>Perfil de infecciones clínicamente documentadas en NF</i>	69
5.2.4.	<i>Aislamiento microbiológico</i>	70
5.2.5.	<i>Espectro bacteriano</i>	72
5.2.6.	<i>Perfil se resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de betalactamasas</i>	73
5.2.7.	<i>Perfil se resistencia bacteriana en cocos gram positivos</i>	75
5.3.	Identificación de factores de riesgos asociados a resistencia bacterianas en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril postquimioterapia.	76
5.3.1.	<i>Factores de riesgos asociado a resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de betalactamasas tipo BLEE</i>	76
5.3.2.	Factores de riesgos asociado a resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de carbapenemasa.	77
5.3.3.	<i>Factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana en cocos gram positivos</i> 78	
5.4.	Análisis Bivariado	79
5.4.1.	<i>Comparación entre la mortalidad y variables categóricas de pacientes neutropénicos febriles hospitalizados</i>	79
5.4.2.	<i>Comparación entre el perfil de resistencia bacteriana por grupos de familia de bacterias MDR y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.</i>	80
5.4.3.	<i>Comparación entre el mecanismo de resistencia bacteriana y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril</i>	81
5.4.3.1.	Bacilos Gram negativos.....	81
5.4.3.2.	Cocos gram positivos.....	82
5.4.4.	<i>Comparación entre el espectro de bacteriana MDR más prevalentes y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.</i>	83
5.4.5.	<i>Otras variables categóricas asociadas a mortalidad en pacientes neutropénicos febriles</i>	84
5.4.1.3.	<i>Comparación entre la mortalidad y variables cuantitativa de pacientes neutropénicos febriles hospitalizados.</i>	87
5.1.	Análisis multivariable de pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril postquimioterapia.	88
5.1.1.	<i>Modelos de regresión logística binaria multivarial de las variables asociadas a mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril</i> 88	
CAPÍTULO IV		91
5. DISCUSIÓN		91

CAPÍTULO VI	100
6. CONCLUSIONES	100
CAPÍTULO VII.....	102
7. RECOMENDACIONES.....	102
LIMITACIONES.....	104
REFERENCIAS	105

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Sistema pronóstico de Talcott.....	20
Tabla 2 Sistema MASCC.....	22
Tabla 3 Sistema de puntuación CISNE.....	25
Tabla 4 Evaluación de riesgos para pacientes con neutropenia febril.....	30
Tabla 5 Nuevo Modelo de pronóstico para la neutropenia febril inducida por quimioterapia.....	46
Tabla 6 Características demográficas de la población estudiada	62
Tabla 7 Características de base de los pacientes oncohematológicos que presentaron episodio de neutropenia febril.....	63
Tabla 8 Características clínicas al momento de la presentación del episodio febril	64
Tabla 9 Otras características clínicas al momento de la presentación del episodio febril	65
Tabla 10 Datos de laboratorio de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia	66
Tabla 11 Espectro bacteriano de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia	72
Tabla 12 Análisis bivariado. Odds ratio para variables categóricas en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.....	86
Tabla 13 Análisis bivariado. Odds ratio para variables cuantitativa de pacientes oncohematológicos postquimioterapia con episodio de neutropenia febril.....	87
Tabla 14 Resultados individuales del modelo de regresión logística para explicar la mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril	89
Tabla 15 Resultados del análisis multivariable de pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.....	90

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Servicio de origen de la toma de muestra de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril.....	67
Gráfico 2. Origen de la muestra en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia.	68
Gráfico 3. Perfil de infecciones clínicamente documentadas en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia.	69
Gráfico 4 Clasificación bacteriana en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia.....	70
Gráfico 5 Patrón de susceptibilidad antibiótica en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia.....	71
Gráfico 6 Perfil se resistencia bacteriana en Enterobacterias productoras de betalactamasas.....	73
Gráfico 7 Enterobacterias más frecuentes productoras de betalactamasas en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.....	74
Gráfico 8 Cocos gram positivos MDR más frecuentes en pacientes con neutropenia febril.....	75
Gráfico 9 Factores de riesgos asociado a resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de betalactamasas.en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril.	76
Gráfico 10 Factores de riesgos asociado a resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de carbapenemasa.....	77
Gráfico 11 Comparación entre la presencia de bacterias MDR con ortalidad en pacientes con neutropenia febril.....	79
Gráfico 12 Comparación entre el perfil de resistencia bacteriana por grupos de familia de bacterias MDR y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.....	80
Gráfico 13 Comparación entre el mecanismo de resistencia bacteriana de las Enterobacterias y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.....	81
Gráfico 14 Comparación entre el mecanismo de resistencia bacteriana de los cocos gram positivos y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.....	82
Gráfico 15 Comparación entre el espectro de bacteriana MDR más prevalentes y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.	83
Gráfico 16 Comparación entre hipotensión y mortalidad en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia.	84
Gráfico 17 Comparación entre taquipnea y mortalidad en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia.	85

LISTA DE ABREVIATURAS

- ANC:** Conteo Absoluto de Neutrófilos
- ASCO:** Sociedad Americana de Oncología Clínica
- BM:** Médula Ósea
- BGN:** Bacilos Gram Negativos
- BLEE:** Beta-lactamasas de Espectro Extendido
- CISNE:** Índice Clínico de Neutropenia Febril Estable
- CVC:** Catéter Venoso Central
- EARS – Net:** Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
- EE.UU.:** Estados Unidos
- ERV:** Enterococo Resistente a la Vancomicina
- ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica
- GPC:** Guías de Prácticas Clínicas
- HEEE:** Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
- IDSA:** Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América
- LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- MASCC:** Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer
- NCCN:** Red Nacional Integral del Cáncer
- OR:** Odds Ratio
- UE/EEE:** Unión Europea / Actividad Económica Europea
- UK:** Reino Unido
- NF:** Neutropenia Febril
- MDR:** Multidrogorresistente
- PCR:** Proteína C Reactiva
- PCT:** Procalcitonina
- PRSP:** Estreptococo Pneumoniae Resistente a la Penicilina
- QT:** Quimioterapia
- RT:** Radioterapia
- SARM:** Staphylococcus aureus Resistente a la Meticilina

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SNC: Sistema Nervioso Central

SVP: Sangre Venosa Periférica

TC: Tomografía Computarizada

TMP-SMX: Trimetropin-Sulfametoxazol

TTA: Tiempo hasta la Administración de Antibióticos

RESUMEN

Introducción: La Neutropenia febril (NF) es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con neoplasias malignas; siendo las infecciones una de las complicaciones más frecuente en esta población. En la última década, se han observado un aumento de bacterias multidrogorresistente (MDR). Por ello el presente trabajo tuvo como objetivo identificar la relación entre el perfil de resistencia bacteriana y mortalidad en esta población.

Método: Mediante un estudio trasversal, realizado en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEEE), en el periodo comprendido desde el 2016 al 2018; donde se procedió a realizar la revisión de historias clínicas en el sistema Hosvital, verificando que cumplan los criterios de inclusión de los pacientes. Se realizó el análisis en el programa SPSS.

Resultados: Se identificaron un total de 157 pacientes. La prevalencia de gérmenes MDR fue de 58,6%; siendo *Escherichia coli* productora de BLEE el microorganismo aislado con mayor frecuencia n=36 (54,55%). La tasa de mortalidad general fue del n=59 (37,58%). En el análisis bivariado se evidenció significancia estadística al comparar la resistencia bacteriana con la mortalidad χ^2 (1,5.03) $p = 0.025$ y con una OR 2.1.

Conclusión: Este estudio de investigación nos permitió conocer la epidemiología local del perfil microbiológico, además de identificar y determinar la prevalencia de bacterias MDR y su relación que tienen con la tasa de mortalidad; de tal manera que, con estos resultados se pueden desarrollar políticas adecuadas de manejo de antibióticos en pacientes con NF.

Palabras claves: Neoplasia malignas, Neutropenia febril, Resistencia bacteriana, Mortalidad.

SUMMARY

Introduction: Febrile Neutropenia (NF) is an important cause of morbidity and mortality in patients with malignant neoplasms; infections being one of the most frequent complications in this population. In the last decade, an increase in multidrug-resistant bacteria (MDR) has been observed. Therefore, this work aimed to identify the relationship between the profile of bacterial resistance and mortality in this population.

Methods: Through a cross-sectional study, conducted at the Eugenio Espejo Specialty Hospital, in the period from 2016 to 2018; where we proceeded to review the medical records in the Hospital system, verifying that they meet the inclusion criteria of the patients. The analysis was performed in the SPSS program.

Results: A total of 157 patients were identified. The prevalence of MDR germs was 58.6%; *Escherichia coli* producing ESBL is the most frequently isolated microorganism $n = 36$ (54.55%). The overall mortality rate was 59 (37.58%). In the bivariate analysis, statistical significance was evident when comparing bacterial resistance with mortality $\chi^2 (1.5.03) p = 0.025$ and with an OR 2.1.

Conclusion: This research study allowed us to know the local epidemiology of the microbiological profile, in addition to identifying and determining the prevalence of MDR bacteria and their relationship with the mortality rate; in such a way that, with these results, adequate antibiotic management policies can be developed in patients with NF.

Keywords: malignant neoplasms, febrile neutropenia, bacterial resistance, mortality.

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones siguen siendo una complicación frecuente en el cuidado de los pacientes con cáncer, especialmente en aquellos pacientes que sufren neutropenia durante el curso de su enfermedad.(Morrison, 2005)

El espectro de patógenos bacterianos más comúnmente aislados en pacientes con NF durante o después del tratamiento de su patología de base, cambió de las bacterias gramnegativas (BGN) en los años 60 y 70, a especies grampositivas en los años 80 y 90; sin embargo la frecuencia de las infecciones por BGN resistentes a los medicamentos está aumentando.(Flowers et al., 2019)

Durante las últimas 2 décadas, se han realizado importantes desarrollos en el tratamiento de enfermedades malignas, que incluyen trasplante de médula ósea, modalidades agresivas de tratamiento antineoplásico y el uso de catéteres intravasculares (Demirel et al., 2014). No obstante, todas estas intervenciones están asociadas con periodos más largos de neutropenia, mucositis severa y el uso generalizado de la terapia o profilaxis antimicrobiana, lo que probablemente lleve a la aparición de microorganismos resistentes a los medicamentos. (Demirel et al., 2014) .

Esta creciente resistencia a los antibióticos conduce a un mayor uso de regímenes de amplio espectro, incluidos carbapenémicos y combinaciones, con el consiguiente daño colateral, que incluye la selección de patógenos resistentes a los carbapenémicos y a múltiples fármacos, además de la predisposición a infecciones fúngicas y diarrea asociada con *Clostridium difficile* (Averbuch et al., 2011).

Las tasas de morbilidad y mortalidad de NF han disminuido a lo largo de los años como resultado del uso de un tratamiento antibiótico adecuado, medidas preventivas, procedimientos de evaluación de riesgos y planes adecuados de manejo de pacientes; sin embargo, la NF asociada principalmente con infecciones complicadas, sigue siendo una amenaza importante y una emergencia oncológica (A, 2016). Esta amenaza se amplifica con la continua aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos, conllevando a un aumento de la morbimortalidad y los costos en todo el mundo (A, 2016).

Debido al riesgo de rápida evolución de la infección, las guías clínicas recomiendan iniciar en las primeras horas de diagnóstico el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro; sin embargo, la selección de los antimicrobianos debe formularse en función del espectro local de microorganismos y los patrones de resistencia locales y regionales (Swati & Gita, 2010).

Actualmente se desconoce en esta institución la epidemiología local de las infecciones en estos tipos de pacientes, así mismo el tipo de gérmenes y resistencia a los antibióticos. Por tales motivos, este trabajo de investigación pretende determinar el impacto de la mortalidad ante la presencia de organismos multiresistentes, aplicados a nuestro medio en este grupo de pacientes.

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO

2.1 NEUTROPENIA FEBRIL

2.1.1 Definición

Se define a la NF como una temperatura oral única de más de 38.3°C o una temperatura sostenida de más de 38°C por 1 hora en aquellos pacientes que tiene un recuento de neutrófilo absoluto de menos de 500 células / ml o un recuento de neutrófilos absoluto que se espera que disminuya a menos de 500 células / ml en un período de 48 horas desde el comienzo del cuadro clínico (Zimmer & Freifeld, 2019).

2.1.2 Epidemiología

La incidencia de NF depende de varios factores, como el tipo y el ciclo de la terapia, el tipo de neoplasia, el sexo, etc. En los Estados Unidos (EE. UU) se estima una incidencia de 60.294 por año. Incluso, cuando los individuos padecen tumores malignos hematológicos, esta incidencia aumenta a 43.3 casos por 1000 (A, 2016).

En el Reino Unido (UK) la incidencia anual de los pacientes con neoplasia de órganos sólidos que desarrollaron NF fue de 19.4 por 1000 admisiones. Las neoplasias que más se asociaron con

NF fueron tumores malignos de mama, pulmón, ovario y esófago, que representan el 27%, 16%, 13% y 13%, respectivamente. En relación a la edad y el sexo, la edad media fue de 63 años (71,9%) y el 56% de los pacientes eran mujeres. (Schelenz, Giles, & Abdallah, 2012).

Los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia tendrán una neutropenia que dura menos de 7 días, y solo entre el 5% y el 30% tendrán NF. Por el contrario, más del 80% los pacientes que reciben quimioterapia (QT), previo a someterse a un trasplante de células madre hematopoyéticas desarrollarán NF con neutropenia profunda y prolongada que puede durar 14 días o más (Freifeld et al., 2011) (J Klastersky et al., 2007) .

Las infecciones documentadas clínicamente ocurren en 20% a 30% de los episodios febriles; siendo el tracto intestinal, los pulmones y la piel, los sitios más comunes de infección (Freifeld et al., 2011).

El espectro de patógenos bacterianos en pacientes con NF ha cambiado de las especies Gram-negativas (1970) a organismos Gram-positivos (desde mediados de 1980), relacionados con el uso de profilaxis antibacteriana con quinolonas y el uso de catéter permanente (&NA;, 2003) (Wisplinghoff, Seifert, Wenzel, & Edmond, 2003). Las BGN resistentes a los medicamentos están causando un aumento en el número de infecciones en pacientes neutropénicos febriles. En algunos centros, esto ha conducido a una tendencia epidemiológica hacia un predominio de patógenos gramnegativos en la población neutropénica (Ramphal, 2004) (Cattaneo et al., 2008)

De los pacientes que presentan NF más del 50% desarrollará sepsis, el 20 - 30% desarrollará sepsis grave y el 5-10% desarrollará shock séptico. (Thursky & Worth, 2015)

La mortalidad por NF ha disminuido constantemente, pero sigue siendo significativa. Las tasas de mortalidad general son de 5% en pacientes con tumores sólidos (1% en pacientes de bajo riesgo) y tan altas como 11% en algunas neoplasias malignas hematológicas; y en pacientes que presentan comorbilidades múltiples esta tasa pueden llegar aproximadamente hasta 50,6% (de Naurois et al., 2010) (Thursky & Worth, 2015).

Un gran estudio multicéntrico de pacientes con neoplasia hematológica demostró que la mortalidad asociada con las bacterias gramnegativas es aproximadamente tres veces mayor que la mortalidad atribuida a las bacterias gram positiva. El aislamiento de patógenos MDR se asocia con una mortalidad significativamente mayor que las infecciones por bacterias multisensibles; de igual manera ocurre cuando se aísla germen gram positivo MDR (Thursky & Worth, 2015).

2.1.3 Factores que predisponen al desarrollo de neutropenia febril.

Las pautas actuales establecen que los regímenes de quimioterapia-naïve se consideran de alto riesgo (Crawford et al., 2017) (Aapro et al., 2010). La mayoría de los regímenes utilizados para el tratamiento de tumores malignos sólidos, se clasifican como riesgo intermedio de NF basado en ensayos clínicos anteriores (Crawford et al., 2017) (Aapro et al., 2010).

Existen otros factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia grave como: la edad avanzada (particularmente > 65 años), la QT y la radioterapia (RT) previa, episodio de neutropenia preexistente o neoplasia a nivel de médula ósea, estado funcional deficiente, comorbilidades (por ejemplo, insuficiencia renal o insuficiencia hepática (Crawford et al., 2017).

Por tales motivos, varios estudios han intentado identificar factores de riesgo y desarrollar modelos predictivos para la neutropenia inducida por quimioterapia y sus complicaciones (Services & Wilmot, 2005).

2.1.4 Clasificación de grupos de riesgo y scores de evolución pronósticas

La NF se considera una emergencia médica, debido a que las infecciones bacterianas pueden mostrar una progresión fulminante; de la misma manera la mortalidad aumenta con cada hora de terapia retrasada como en cualquier paciente séptico. De tal forma que el reconocimiento temprano mejora la probabilidad de supervivencia en los pacientes con riesgo de sepsis neutropénica (Kumar et al., 2006) (Ferrer et al., 1931).

Categorizar a los pacientes en función del riesgo, nos ayuda a identificar aquellos pacientes con alto riesgo de complicaciones médicas graves incluida la mortalidad, al mismo tiempo ayuda a determinar el lugar del tratamiento, la vía de administración y la duración del tratamiento (Freifeld et al., 2011).

Algunos estudios en relación a los factores pronósticos de la NF, han permitido conocer que estos pacientes no constituyen un grupo homogéneo, por ende el riesgo de complicaciones y mortalidad no es el mismo para todos ellos (Gayol et al., 2009). En estos últimos años se están utilizando varios sistemas pronósticos para la estratificación de los episodios de NF, principalmente los de Talcott, MASCC y CISNE.

2.1.4.1. Sistema de Talcott

El primero fue desarrollado y validado por Talcott, que en 1988 publicó una revisión retrospectiva, que incluyó al menos un 50% de pacientes con tumores hematológicos. (James A. Talcott, 2011).

Se identificó cuatro grupos pronósticos posterior a la revisión retrospectiva de casos. Estos 4 grupos de Talcott se recogen en la (*Tabla 1*).

Tabla 1
Sistema pronóstico de Talcott

Grupo	Característica	Tasa de complicaciones	Mortalidad
I	Nosocomial	34%	13%
II	Comorbilidad	55%	12%
III	Neoplasia sin control	31%	18%
IV	Ninguna	2%	0%

Fuente: (Talcott., 1992)

Elaborado por: Chalén, S. (2019)

Talcott et al., propusieron que pacientes neutropénicos con una neoplasia controlada y sin patología asociada que desarrollaban fiebre fuera del hospital, podían tener un riesgo de complicaciones inferior al 5% (J. A. Talcott, Siegel, Finberg, & Goldman, 1992).

Las limitaciones de esta escala pronóstica fue el elevado número de pacientes con leucemia, limitando su valor pronóstico al distorsionar la interpretación de los resultados en pacientes con tumores sólidos (B. J. A. Talcott, Whalen, Clark, Rieker, & Finberg, 2019).

Sin embargo cabe destacar que esta escala ratificó, que la presentación clínica de los pacientes con NF es muy heterogénea y por tanto estos pacientes requiere un tratamiento individualizado (Carmona Bayonas et al., 2010) .

Más recientemente, la Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer (MASCC) ha desarrollado un sistema de puntuación para identificar a los pacientes de riesgo elevado, que presenta mayor sensibilidad a expensas de una disminución en su especificidad (Jean Klastersky et al., 2017).

2.1.4.2. Score MASCC

La herramienta más útil por el momento para predecir complicaciones en neutropenia febril es el índice de riesgo MASCC. En el año 2000 se publicó la puntuación del índice de riesgo de MASCC, teniendo como objetivo identificar a los pacientes que presentan un bajo riesgo de mortalidad y otras complicaciones graves durante el curso posterior de la neutropenia (Jean Klastersky et al., 2017).

El sistema MASCC está conformado por las siguientes variables como: el grado de síntomas atribuibles a la neutropenia febril en el momento de la presentación, cifras tensionales bajas, antecedentes de neumopatía crónica, antecedentes de infección fúngica, deshidratación, edad y si el paciente está hospitalizado o se encuentra ambulatorio en el momento de aparición de NF (*Tabla 2*) (Villafuerte-gutierrez, Villalon, Losa, & Henriquez-camacho, 2014).

Tabla 2
Sistema MASCC

	Parámetros Clínicos	Puntuación
Datos clínicos en el momento de inicio de la NF o poco tiempo después de la hospitalización	1. Sintomatología leve o inexistente	5
	2. Ausencia de hipotensión	5
	3. Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
	4. Tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa	4
	5. Ausencia de deshidratación	3
	6. Comienzo de la fiebre en su domicilio	3
	7. Sintomatología clínica moderada	3
	8. Paciente menor de 60 años	2

Fuente: Jean Klastersky et al., (2000)

Elaborado por : Chalén S., (2019)

Gracias a la puntuación de cada parámetro, nos permite clasificar a pacientes de bajo y alto riesgo. (Freifeld et al., 2011)

Pacientes de alto riesgo: Son aquellos que tienen una puntuación de MASCC < 21. Los pacientes de este grupo deben ser ingresados inicialmente y de carácter inmediato en un centro hospitalario para recibir tratamiento antibiótico empírico intravenoso.

Pacientes de bajo riesgo: Son aquellos que tienen una puntuación MASCC > 21. El paciente de este grupo no necesariamente debe de ingresar, ya que puede ser candidatos para recibir tratamiento antibiótico empírico oral y ambulatorio.

Los puntos obtenidos de cada variable se suman para producir una puntuación final. Los resultados del conjunto de validación inicial encontraron que una puntuación MASCC de 21 o más identificó a los pacientes de bajo riesgo con un valor predictivo positivo del 91%, una especificidad del 68% y una sensibilidad del 71% (Jean Klastersky et al., 2017).

Desde el desarrollo de la puntuación del índice de riesgo MASCC, se han publicado varios estudios de validación, todos con un valor predictivo positivo superior al 83%. Los estudios de validación también mostraron un valor predictivo positivo más alto (más del 90%) cuando se incluyeron menos pacientes con neoplasias malignas hematológicas. Este hallazgo indica la necesidad de precaución adicional cuando se utiliza la puntuación MASCC en pacientes con un tumor maligno hematológico (Jean Klastersky & Paesmans, 2013).

2.1.4.1 Score CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia)

El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, por sus siglas en inglés) ha ideado recientemente una clasificación de pronóstico, denominada Índice Clínico de

Neutropenia Febril Estable o CISNE, para pacientes con tumores sólidos y episodios aparentemente estables. El score CISNE es capaz de clasificar a los pacientes estables según su riesgo de complicaciones graves y muerte con mayor precisión que las escalas anteriores (Carmona-bayonas et al., 2015).

Puede ser utilizada en pacientes con tumores sólidos que han recibido quimioterapia de intensidad leve a moderada y que clínicamente se encuentran estables, además de vivir cerca del domicilio (Taplitz et al., 2018).

Las variables que componen este sistema CISNE incluyen: estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 (2 puntos), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1 punto), enfermedad cardiovascular crónica (1 punto), mucositis de grado ≥ 2 (1 punto), monocitos <200 por μL (1 punto) e hiperglucemia inducida por estrés (2 puntos). (Tabla 3). Los parámetros de esta escala calculan un puntaje que va de 0 a 8, lo que permite clasificar a los pacientes en tres clases de pronóstico: bajo (0 puntos), intermedio (1 a 2 puntos) y alto riesgo (≥ 3 puntos) (Carmona-bayonas et al., 2019).

Tabla 3
Sistema de puntuación CISNE

Características	Puntos
ECOG ≤ 2	2
Hiperglicemia inducida por estrés	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis grado ≥ 2	1
Monocitos < 200 UI	1

Abreviaturas: COPD, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ECOG: Performance status ; NCI, Instituto Nacional de Cáncer.

Fuente: Carmona-bayonas et al., (2015)

Elaborado : Chalén S., (2019)

Para la validación de este score, se realizó un estudio multicéntrico FINITE realizado en 22 centros españoles y un centro chileno entre 2012 y 2014 en 1133 pacientes adultos que tuviera un tumor sólido tratado con quimioterapia de intensidad leve a moderada, que no fuera hospitalizado por otro razón, no tener insuficiencia orgánica aguda (renal, cardíaca, respiratoria) o descompensación de insuficiencia crónica, falta de shock séptico o hipotensión (presión sistólica < 90 mm Hg), no tienen infecciones graves y no presentan otras complicaciones graves en las primeras 3 horas ser diagnosticado con NF (Carmona-bayonas et al., 2019).

Si bien se ha demostrado el potencial de pronóstico de CISNE, se necesitan más evaluaciones de aplicabilidad y eficacia para generalizar su uso en la comunidad (Jime et al., 2016).

2.1.5 Evaluación clínica inicial

En pacientes neutropénicos, la incapacidad de desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica adecuada lleva al enmascaramiento de los signos y síntomas clásicos de infección, y también limita la confiabilidad de algunas pruebas de diagnóstico. Por lo que se debe realizar una adecuada anamnesis, con énfasis sobre infecciones previas, microorganismos colonizadores y profilaxis antimicrobiana (Martínez, Pascual, & Rubio, 2018).

También es relevante indagar si se ha agudizado alguna de las patologías crónicas del paciente y si los síntomas pudieran ser debidos a una causa de fiebre no infecciosa como embolia pulmonar, fiebre medicamentosa, entre otras (Martínez et al., 2018).

Es necesario hacer un examen físico completo y diario con énfasis en los sitios con más probabilidades de infectarse (piel, catéter, orofaringe, etc.). Como se señaló anteriormente, es importante recordar que, en ausencia de neutrófilos, los signos de inflamación pueden ser extremadamente tenues (Martínez et al., 2018).

Se ha observado nuevos sitios de infección en pacientes con alzas térmicas persistente, de tal forma, que estos pacientes deben de revalorarse de forma constante; además, a medida que el recuento de neutrófilos se recupera, los síntomas de localización y los signos de infección a menudo se hacen evidentes por primera vez. (Martínez et al., 2018).

2.1.6 Evaluación analítica inicial

2.1.6.1 Pruebas de Laboratorio de rutina

En la solicitud de exámenes de laboratorio debe incluir un recuento completo de células sanguíneas con diferencial, perfil hepático completo, electrolitos, azoados, lactato, examen general de orina y cultivos (Freifeld et al., 2011).

Al momento de interpretar los resultados de laboratorio, es importante remarcar que la ausencia de signos de respuesta inflamatoria sugestivos de proceso infeccioso que generalmente se observan en pacientes sin neutropenia, no puede usarse para excluir la posibilidad de infección en estos pacientes; de tal forma, que la ausencia de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la leucocitos o los neutrófilos en la tinción de Gram en el esputo, no descarta la infección (Freifeld et al., 2011).

2.1.6.2 Microbiología y otras pruebas de diagnóstico

La evaluación microbiológica debe realizarse lo más rápido. Para el diagnóstico microbiológico, se deben obtener al menos dos series de hemocultivos. Si hay un catéter venoso central (CVC), uno de estos grupos de hemocultivos debe tomarse de la vía periférica y el otro en el cada lumen del CVC de forma simultánea; en ausencia de un CVC, se deben obtener dos series de hemocultivos de venopunciones periféricas separadas. Un tiempo diferencial para la

positividad dentro de los 120 minutos entre los cultivos extraídos simultáneamente a través de un CVC y un sitio de la vena periférica sugiere una infección en el torrente sanguíneo asociada al catéter central (Alp & Akova, 2013).

Se deben examinar las muestras clínicas para el diagnóstico microbiológico; estas muestras deben obtenerse del foco clínico infeccioso probable (p. Ej., Espudo, orina, sitio de salida de CVC, LCR, piel, heces) (Freifeld et al., 2011).

2.1.6.3 Marcadores de hongos en suero

El control de los marcadores de hongos en el suero, como el antígeno galactomanano para *Aspergillus* y el análisis de 1,3-beta-D-glucano, también debe considerarse en pacientes de alto riesgo. No se envían de forma rutinaria a pacientes de bajo riesgo, excepto como parte de una evaluación para detectar una posible infección por hongos. Algunos centros realizan un monitoreo dos veces por semana, en pacientes que reciben trasplantes de células hematopoyéticas y pacientes con leucemia aguda que no reciben profilaxis antifúngica (Freifeld et al., 2011).

2.1.6.4 Imagen

Otro de los elementos diagnósticos obligatorio en todo paciente que desarrolla NF es la radiografía de tórax, en especial si presenta clínica de afectación del tracto respiratorio; y en pacientes de alto riesgo deben someterse además a una tomografía computadorizada (TC) de tórax; debido a que, en casi la mitad de los casos con lesiones visibles en la TC de alta resolución,

la radiografía puede ser considerada como normal. LA TC de senos paranasales o craneal o de abdomen debe ser solicitada si hay sintomatología en esa área (Freifeld et al., 2011).

2.1.7 Plan terapéutico

Un paciente neutropénico que presenta fiebre es una emergencia oncológica y debe ser tratado de inmediato. (Freifeld et al., 2011). Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de las poblaciones de pacientes con neutropenia febril, se siguen realizando esfuerzos para separar a los pacientes con un riesgo bajo y alto de complicaciones graves y para caracterizar cada subpoblación (Jean Klastersky, 2004).

Debido a que existe incertidumbre sobre las causas infecciosas subyacentes y la posible gravedad clínica, varios grupos de expertos brindan orientación para la evaluación de riesgo inicial de los pacientes que presentan NF. (*Tabla 4*)

Tabla 4
Evaluación de riesgos para pacientes con neutropenia febril

Medidas Preventivas y de manejo de la Neutropenia Febril	
Evaluación de riesgo inicial para pacientes con neutropenia febril	
Bajo Riesgo	Alto Riesgo
(No hay factores de alto- riesgo)	Cualquier factor enumerado a continuación
<ul style="list-style-type: none"> • Índice de riesgo MASCC de >21. • Estado ambulatorio en el momento del desarrollo de la fiebre. • No hay enfermedades conexas agudas de comorbilidad. • Duración breve prevista de la neutropenia grave (<100 células/mcL durante menos de siete días). • Buen desempeño (ECOG 0-1). • Sin insuficiencia hepática o renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de riesgo MASCC puntaje <21 • Comorbilidad médica significativa o clínicamente inestable • HSCT alogénico • Neutropenia grave prolongada anticipada (\leq 100 células / mcL durante siete días o más) • Insuficiencia hepática • Insuficiencia renal • Cáncer incontrolado / progresivo ^b • Neumonía u otras infecciones complejas. • Tratamiento con alemtuzumab • Mucositis grado 3–4

CrCl = aclaramiento de creatinina; ECOG = Performance status; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas; MASCC = Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en el Cáncer; ULN = límite superior de lo normal.

Fuente: Freifeld et al., 2011

Elaborado por : Chalén S., (2019)

La puntuación MASCC como se mencionó en otro apartado se puede utilizar para determinar si un paciente tiene un riesgo alto o bajo.

2.1.7.1 Pacientes de bajo riesgo

Los pacientes de bajo riesgo pueden recibir tratamiento ambulatorio, pero deben ser monitoreados muy de cerca por deterioro clínico y deben ubicarse a una distancia cercano a un hospital en caso de que sea necesario. Las opciones de primera línea incluyen la monoterapia con quinolonas como moxifloxacina o ciprofloxacina en combinación con amoxicilina / ácido clavulánico o clindamicina en lugar de amoxicilina / ácido clavulánico en pacientes alérgicos a la penicilina (Freifeld et al., 2011).

Si un paciente permanece febril durante 48 horas, debe ampliarse la cobertura de antibióticos y el paciente deberá ser ingresado en el hospital (Lucas, Candidate, Olin, & Coleman, 2018).

2.1.7.2 Pacientes de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo deben de ser admitidos en un centro hospitalario y recibir antibioticoterapia antipseudomona como cefepima, piperacilina-tazobactam o carbapenémico. La cobertura antibiótico empírica dirigida a organismos grampositivos no se

recomienda de manera rutinaria a menos que haya una indicación clínica subyacente (Lucas et al., 2018).

La vancomicina se recomienda como tratamiento empírico para indicaciones específicas, que incluyen infecciones de la piel / partes blandas, neumonía, infecciones relacionadas con catéter, pacientes hemodinámicamente inestables y con mucositis severa (Lucas et al., 2018).

En pacientes que no responden a la terapia inicial, la cobertura antimicrobiana debe ampliarse para incluir patógenos resistentes gramnegativos / positivos, bacterias anaeróbicas y hongo. Tratamiento para patógenos virales se puede agregar si existe una indicación clínica (Freifeld et al., 2011) (Lucas et al., 2018).

2.1.7.3 Duración de la terapia

Si el conteo absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) es $\geq 0,5 \times 10^9 / l$, el paciente está asintomático y ha estado afebril durante 48 h y los hemocultivos son negativos, los antibacterianos pueden suspenderse.

Si el ANC es $\leq 0,5 \times 10^9 / l$, el paciente no ha tenido complicaciones y ha estado afebril durante 5 a 7 días, los antibióticos pueden suspenderse, excepto en ciertos casos de leucemias agudas de alto riesgo y después de altas dosis de quimioterapia, en estos casos los antibióticos se continúan hasta por 10 días, o hasta que el ANC sea $\geq 0,5 \times 10^9 / l$.

Los pacientes con fiebre persistente a pesar de la recuperación de neutrófilos deben ser reevaluados y se debe además considerar la terapia antifúngica e interconsultar al médico especialista en enfermedades infecciosas, si el caso lo amerita (de Naurois et al., 2010).

2.1.7.4 Profilaxis

Las infecciones bacterianas son una causa importante de morbimortalidad en pacientes neutropénicos después de la administración de QT (Bow, 2005). Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica para reducir la incidencia de infecciones bacterianas. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), recomiendan la profilaxis antibacteriana con una quinolona para pacientes de alto riesgo (que serán neutropénicos por más de 7 días), aunque las pautas de consenso australianas consideran que la evidencia no fue lo suficientemente sólida

como para recomendar la profilaxis con antibióticos, excepto para los pacientes con trasplante de células madre y los pacientes paliativos con insuficiencia de médula ósea (BM, por sus siglas en inglés) (Bow, 2005).

Sin embargo los metaanálisis han indicado que la profilaxis antibiótica con quinolonas puede reducir la mortalidad general en pacientes neutropénicos de un grupo de riesgo intermedio a alto, así como la incidencia de fiebre y bacteriemia (Chong, Yakushiji, Ito, & Kamimura, 2011). Una revisión Cochrane mostró que la profilaxis redujo significativamente el riesgo de muerte por todas las causas, incluida el riesgo de muerte relacionada con la infección.

No habido diferencias significativas entre la profilaxis con quinolonas y la profilaxis con TMP-SMX con respecto a la muerte realacionada con procesos infecciosos(Mical, M, Kremer, Fraser, & Leibovici, 2005).

2.1.7.5 Medidas preventivas

Las prácticas apropiadas de higiene de las manos, se consideran la forma más efectiva de evitar que los pacientes se expongan a patógenos en el entorno hospitalario (For & Hand, 2010) (Freifeld et al., 2011). Se deben llevar a cabo procedimientos de aislamiento de acuerdo con la condición específica. Las flores y plantas frescas o secas deben estar prohibidas en las habitaciones de pacientes neutropénicos.

Todas las CVC deben insertarse utilizando las precauciones máximas de barrera estéril (Freifeld et al., 2011) (Einsele, Gress, Sepkowitz, Storek, & Wingard, 2011). Preferiblemente debe considerarse la higiene de las manos, precauciones máximas de barrera, antisepsia cutánea con clorhexidina, evitar los sitios femorales como vías de inserción y eliminar CVC tan pronto como no sea necesario (Freifeld et al., 2011) (Einsele et al., 2011).

3. INFECCIONES EN LA ERA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL

3.1. Breve recuento histórico del perfil microbiológico

El perfil microbiológico de las infecciones asociadas a NF ha evolucionado internacionalmente a lo largo de los años. (A, 2016). Si bien la incidencia de infecciones por gérmenes gram negativos fue alta en los decenios de 1960 y 1970, el uso incrementado de catéteres permanentes, la profilaxis con quinolonas de primera generación y la terapia antibacteriana empírica de amplio espectro llevaron a un aumento en la incidencia de patógenos gram positivos en los años 80 y 90. (Freifeld et al., 2011) (Ramphal, 2004).

Posteriormente, se informó que el agente etiológico bacteriano más aislado en hemocultivos en la mayoría de los centros fue el *Staphylococcus coagulasa negativo* (Dettenkofer et al., 2003) (Freifeld et al., 2011) (Wisplinghoff et al., 2003).

Por otro lado, recientemente en algunas instituciones, las bacterias gramnegativas resistentes a los medicamentos, como *Pseudomona aeruginosa* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, BGN productoras de BLEE y BGN productoras de carbapenemasas se han convertido en los agentes causantes de un número creciente de infecciones (Aubron et al., 2005) (Cattaneo et al., 2008) (Freifeld et al., 2011)(Weinstein, Gaynes, & Edwards, 2005) (C. Gudiol et al., 2011)(Hakki et al., 2007) (Kontoyiannis, Lewis, & Marr, 2009) (Oliveira et al., 2007) .

También se ha informado un aumento significativo en la prevalencia de cocos grampositivos resistentes, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y los *Enterococos* resistentes a la vancomicina (ERV), que se han convertido en los patógenos resistentes más aislados en varios centros (Morris et al., 2008) (Weinstock et al., 2007).

Aunque los *Streptococos viridans* resistentes a la penicilina y el *Streptococo pneumoniae* resistente a la penicilina (PRSP) son menos comunes, también pueden ser los agentes causantes de infecciones graves (Dettenkofer et al., 2003) (Freifeld et al., 2011).

La daptomicina, linezolid y tigeciclina son antibióticos utilizados cada vez más en diversos contextos en la actualidad contra gérmenes gram positivos MDR, sin embargo, existen pocos

datos con respecto a su eficacia y seguridad en pacientes neutropénicos. (Kontoyiannis et al., 2009) (Culos, Cannon, & Grim, 2013) .

3.2. Factores de riesgo para infecciones por germen resistente en pacientes oncológicos.

Durante las últimas 2 décadas, se han realizado importantes desarrollos en el tratamiento de enfermedades malignas, que incluyen trasplante de médula ósea, modalidades agresivas de tratamiento antineoplásico y el uso de catéteres intravasculares. No obstante, todos estos desarrollos están asociados con períodos más largos de neutropenia, mucositis severa y el uso generalizado de la terapia o profilaxis antimicrobiana, lo que probablemente lleve a la aparición de microorganismos resistentes a los medicamentos (Demirel et al., 2014).

La mayoría de los factores de riesgo de resistencia antimicrobiana se han identificado tanto para la población general no inmunodeprimida, así como, en pacientes con inmunocompromiso secundario a neoplasia (Carlota Gudiol & Carratala, 2014).

Los factores de riesgo para la resistencia antimicrobiana pueden variar dependiendo del tipo de población estudiada y tipo de microorganismo (Carlota Gudiol & Carratala, 2014).

El factor de riesgo más importante para la infección con patógenos resistentes es la colonización y la infección previa por organismos resistentes. Esto se aplica a las

enterobacterias, SARM y VRE (Kamboj et al., 2010) (Weinstock et al., 2007) (Dubberke et al., 2006) (Zirakzadeh et al., 2008) (Wingard, Dick, Charache, & Sarali, 1986); otros factores son exposición previa a antibióticos de amplio espectro especialmente cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, uso previo de profilaxis con quinolonas, enfermedad grave (p. Ej., enfermedad en etapa terminal, sepsis, neumonía), infección nosocomial, estancia hospitalaria prolongada y / o hospitalizaciones repetidas, catéteres urinarios, edad avanzada y estancia en unidad de cuidados intensivos (Carlota Gudiol & Carratala, 2014) .

El conocimiento de estos factores de riesgo y la identificación temprana en la población susceptible puede ayudar a optimizar el tratamiento antibiótico empírico desde el principio.

3.3. Riesgo emergente de infecciones debido a bacterias multidrogorresistente durante la última década

En pacientes con neoplasia maligna, la amenaza de infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas MDR ha aumentado en la última década.

Patógenos gramnegativos emergentes de importancia incluyen *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae spp*, productora de BLEE y *Enterobacteriaceae spp*. resistente a carbapenémicos (Thursky & Worth, 2015). Estos patógenos se asocian con una

mortalidad significativamente mayor que las infecciones por bacterias antimicrobianas susceptibles. Por ejemplo, la tasa de mortalidad llega aproximadamente al 65% en infecciones asociadas con *Enterobacteriaceae spp.* resistente a carbapenémicos en pacientes con neoplasias hematológicas.

Las infecciones debidas a ERV ocurren en hasta el 10% de los pacientes que se someten a un trasplante alogénico de células madre.

3.4. Modificaciones al régimen terapéutico inicial en la era de la resistencia bacteriana

En un mundo de creciente resistencia, la monoterapia empírica con una cefalosporina de tercera o cuarta generación o el uso de piperacilina-tazobactam, puede resultar inapropiada contra una proporción creciente de patógenos gram-negativos (Averbuch et al., 2011).

Varios estudios demuestran que los pacientes oncohematológicos infectados con *Enterobacteriaceae* productora de BLEE o AmpC- β -lactamasa, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Acinetobacter spp.* o *Stenotrophomonas spp.* tienen una probabilidad significativamente mayor de recibir un tratamiento antibiótico empírico inicial inadecuado que aquellos con una cepa susceptible (Trecarichi et al., 2009) (Duarte, 2010) (Tumbarello et al., 2006) .

La antibioticoterapia empírica inicial no cubren los patógenos gramnegativos, especialmente los productores de BLEE y la *P. aeruginosa* MDR, esto perjudica de forma significativa e independiente los resultados en pacientes con neoplasia oncohematológica, aumentando la mortalidad y prolongando la hospitalización (Trecarichi et al., 2009) (Mun, 2009) (The, 2011).

La terapia empírica inicial podría modificarse en pacientes con riesgo de infección con bacterias resistentes como MRSA, VRE, BGN productores de BLEE y microorganismos productores de carbapenemasa. Para MRSA, debe considerarse la adición de vancomicina, teicoplanina, linezolid o daptomicina a la terapia empírica inicial. En el caso de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE los carbapenems serían los fármacos de elección. El uso de colistina o tigeciclina debe considerarse en infecciones documentadas causadas por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasa. (Freifeld et al., 2011).

3.5. Perspectivas futuras

El manejo clínico de los pacientes neutropénicos ofrece nuevos retos clínicos. Hoy en día, la propagación de bacterias resistentes en varios países pone de relieve la necesidad de vigilancia, un mejor conocimiento de la epidemiología local y el control mundial de las infecciones (Gustinetti & Mikulska, 2016). De tal manera que la elección individualizada del tratamiento empírico de la neutropenia febril es necesaria (Gustinetti & Mikulska, 2016).

Se requieren además urgentemente nuevas pruebas de diagnóstico, especialmente para la detección rápida de cepas de MDR. Finalmente, se espera que los nuevos medicamentos proporcionen opciones terapéuticas contra las cepas resistentes a la MDR o pan-resistentes.(Gustinetti & Mikulska, 2016).

4. IMPACTO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

4.1. Resistencia bacteriana como factor de riesgo de mortalidad

Las infecciones resistentes a los antibióticos, en particular las causadas por microorganismos MDR, representan una gran amenaza para la salud pública mundial. Los pacientes con exposición antimicrobiana previa o comorbilidades son particularmente vulnerables a la infección con organismos MDR, lo que puede aumentar la mortalidad, los costos de hospitalización y la duración de las estancias en el hospital (Chan, Chiu, Hsueh, Wang, & Wang, 2014) (Kordevani et al., 2011).

Los resultados del estudio basados en datos de 2015 de la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net), realizada en 31 países de la Unión Europea / Actividad Económica Europea (UE / EEE), donde se midió el impacto de esas infecciones

causadas por gérmenes MDR con la mortalidad, observando que más de 33,000 personas en Europa mueren cada año debido a estas infecciones (Cassini et al., 2019)

Se conoce que los pacientes con neoplasias hematológicas son muy susceptibles a procesos infecciosos, debido a que la enfermedad y su tratamiento correspondiente disminuyen significativamente el sistema inmunitario, lo que los hace vulnerable a adquirir infecciones, aumentando la mortalidad (Vandyk, Harrison, Macartney, Ross-white, & Stacey, 2012) (Halfdanarson, Hogan, & Madsen, 2017). Sin embargo, las tasas de mortalidad asociadas con NF y los factores predictivos de mortalidad no están bien establecidos, debido a la influencia de gravedad de la enfermedad subyacente y otras comorbilidades.

Un gran estudio retrospectivo de más de 41,000 pacientes con cáncer, ingresados por un proceso infeccioso, se observó que las tasas de mortalidad entre los que fueron tratados por leucemia, linfoma y mieloma fueron tan altas como 14.3%, 8.9% y 8.2%, respectivamente (Dale et al., 2006). Datos que se relaciona con el estudio de (de Naurois et al., 2010), donde objetivó una tasa de mortalidad general, alrededor del 11% en neoplasias hematológicas .

La mortalidad en relación al germen aislado, se ha observado que la bacteremia por SARM se ha asociado con una tasa de mortalidad del 12% en pacientes con neoplasias oncohematológicas (Thursky & Worth, 2015). En un estudio multicéntrico, se evidenció que la mortalidad es 3 veces mayor, cuando se aísla a un germen gram negativo, en comparación que cuando se identifica a un microorganismo gram positivo. De la misma manera, se ha objetivado

que la mortalidad es significativa mayor cuando se aísla gérmenes MDR (Thursky & Worth, 2015).

Si bien la última década ha sido testigo de avances significativos en las estrategias de tratamiento para los cánceres hematológicos, la prevención y el manejo adecuado de las infecciones aún representan un desafío importante.

4.2. Otros factores asociados a mortalidad

4.2.1 Tiempo de inicio de administración de antibióticos

El tiempo hasta la administración de antibióticos (TTA) es un determinante bien conocido de la mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico (Kumar et al., 2006).

Las guías actuales para el tratamiento de la sepsis y la NF, basadas principalmente en estudios con sujetos inmunocompetentes, recomiendan la administración de antibiótico de amplio espectro con actividad antipseudomona dentro de la primera hora después del inicio de la fiebre en los pacientes neutropénicos; además, muchos centros de oncología utilizan una referencia de <60 min para la administración de antibióticos (Mccavit & Winick, 2012) (Amado et al., 2011).

Investigaciones realizadas en distintas poblaciones han confirmado el impacto de la administración temprana de antibióticos en los resultados clínicos. Por ejemplo, el estudio de Gaieski et al. mostraron una reducción del riesgo relativo de la mortalidad en un 70% para los pacientes de cuidados intensivos no neutropénicos con sepsis grave y shock séptico tratados con

un antibiótico apropiado dentro 1 hora comparado con el de aquellos con un TTA de > 1 hora ($P = 0.02$).

La cohorte retrospectiva en el estudio de Fletcher et al. encontraron que un TTA de ≤ 60 min, en comparación con un TTA de 61 min a 120 min, se asoció con una reducción de la tasa de mortalidad hospitalaria, disminución del ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

El estudio de cohorte de Regis G. mostró una reducción en el riesgo de mortalidad por el TTA temprano en una población específica de pacientes neutropénicos de alto riesgo. Además, se observó que por cada hora de retraso en el TTA aumentó el riesgo de mortalidad a los 28 días en un 18%.

Un segundo análisis se observó que los pacientes con TTA hasta 31 minutos tenían menos probabilidad de muerte en comparación en pacientes con TTA DE 31 A 60 minutos con el siguiente resultado respectivamente 6.4% versus 27.2%.

Estos hallazgos subrayan la importancia en reducir cualquier retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano para pacientes con neutropenia febril; por otro lado, el inicio tardío de la administración de antibiótico se relaciona, con una mayor tasa de mortalidad.

4.2.2. Reconocimiento temprano de sepsis y datos clínicos pronósticos

El reconocimiento temprano de pacientes con riesgo de sepsis neutropénica grave es clave para mejorar la probabilidad de supervivencia del paciente. Como en cualquier paciente séptico, la mortalidad aumenta con cada hora de terapia lo suficientemente retrasada (Kumar et al., 2006) (Ferrer et al., 1931).

La sepsis es una de las emergencias médicas más importantes y más letales, con una tasa de mortalidad que alcanza el 25% (Vargas & Estrada, 2003). La sepsis es responsable del 9% de todas las muertes relacionadas con el cáncer. En comparación con la población no oncológica, es más probable que los pacientes con cáncer que presenten sepsis o shock séptico sean hospitalizados y tengan peores resultados (Williams et al., 2004).

Los pacientes con mayor riesgo pueden identificarse por varios puntos clave: Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en el Índice de riesgo de cáncer <21, enfermedad hematológica muy progresiva, terapia con esteroides y, al menos, microorganismos MDR o traslado a unidad de cuidados intensivos (UCI) (Holmes et al., 2015). Sin embargo, estos criterios no están disponibles al momento de la admisión o se ha demostrado que no son lo suficientemente específicos (Jean Klastersky & Paesmans, 2013).

Para superar estas dificultades, recientemente se ha publicado un nuevo puntaje para la evaluación del riesgo en pacientes neutropénicos (*tabla 5*). Cuanto más alto sea el puntaje, mayor será la probabilidad de resultados desfavorables (Ahn et al., 2015).

Tabla 5.

Nuevo Modelo de pronóstico para la neutropenia febril inducida por quimioterapia

Característica	Puntos
Edad ≥ 60	2
Procalcitonina ≥ 0.5 ng/mL	5
ECOG puntaje de rendimiento	2
Grado de mucositis oral ≥ 3	3
Presión Arterial sistólica <90 mm Hg	3
Frecuencia respiratoria >24 respiraciones / min	3

Clase I: $< 0-2$ puntos, bajo riesgo; Clase II: 3-8 puntos, riesgo intermedio; Clase III: 9-18 puntos, alto riesgo de resultados desfavorables y / o bacteremia ECOG, Eastern Cooperative.

Fuente: Ahn et al., (2015)

Elaborado por: Chalén S., (2019)

4.2.3 Rol de biomarcadores en la identificación y monitorización de infección

bacteriana en neutropenia febril

Aunque el hemocultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de infección bacteriana en la fiebre neutropénica, los resultados a menudo se retrasan y la incidencia de bacteriemia es relativamente baja. (Thursky & Worth, 2015)

Por lo tanto, se ha evaluado un número de biomarcadores séricos con el potencial de ayudar a reconocer infecciones y diferenciar infecciones bacterianas y fúngicas de síndromes virales o afecciones no infecciosas. Estos tienen potencial futuro para guiar el manejo, particularmente la

elección y el momento de la terapia con antibióticos. Dichos biomarcadores incluyen CRP, PCT, interleuquina-6 (Thursky & Worth, 2015)

4.2.3.1 Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR es una proteína de fase aguda de origen hepático. Con el tiempo, los niveles de PCR pueden tardar hasta 24 horas en alcanzar un pico seguido por una fase de meseta y una normalización lenta. En un estudio retrospectivo donde se analizó la PCR, puntuación MASCC y supervivencia. El resultado demostró que la supervivencia a los treinta días fue del 100% para los pacientes con una puntuación MASCC de bajo riesgo y una PCR media inferior a 15 mg / dl (Thursky & Worth, 2015)

4.2.3.2 Procalcitonina (PCT)

Las decisiones clínicas a menudo son complejas y requieren evaluaciones seriadas de los pacientes para evaluar las respuestas terapéuticas y garantizar resultados favorables para los pacientes.

La PCT ha sido estudiada más ampliamente como un marcador de infección. La PCT es un polipéptido de 116 aminoácidos que se conoce como la pro-hormona de la calcitonina. La PCT aumenta dentro de las 3 h después del inicio de los síntomas (Massaro, Costa, Leone, & Chamone, 2007).

Delevax et al., demostró que el nivel de PCT más 1.2 mg / ml es un signo de infección bacteriana y la clave para comenzar el tratamiento con antibióticos; también determinaron la sensibilidad en un 65% y la especificidad en un 96%, con estos niveles (Report, 2003). En otro estudio se notificó una sensibilidad del 80% y una especificidad del 64%, con estos mismos niveles. De hecho, se ha considerada a la PCT ser más sensible y específica que otros marcadores inflamatorios (Ortega et al., 2006).

El nivel de PCT es mayor en pacientes con neoplasias malignas hematológicas en comparación con pacientes con tumores sólidos y en pacientes hospitalizados en comparación con pacientes ambulatorios (Carnino, Betteto, & Loiacono, 2010).

CAPITULO III

4. METODOLOGIA

4.2. Justificación

Se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes metabuscadores encontrándose un número limitado de estudios que abordan el espectro bacteriano, los sitios de aislamiento y los patrones de susceptibilidad en esta población a nivel nacional e incluso institucional; de tal manera que este trabajo de investigación permitirá conocer el impacto de la mortalidad ante la presencia de gérmenes MDR en pacientes neutropénicos atendidos en esta institución.

Además se conoce que una terapia antibiótica empírica con una cobertura microbiológica adecuada al inicio de la fiebre en estos pacientes, es crucial para disminuir la mortalidad; incluso las Guías de Práctica Clínica (GPC) actuales recomiendan que cada institución debe contar con datos actuales sobre la epidemiología local de patógenos predominantes y sus patrones de resistencias, información que permitirá brindar un tratamiento empírico inicial apropiado; por tales motivos, este trabajo de investigación permitirá conocer el perfil microbiológico y para en un futuro poder desarrollar políticas adecuadas de manejo de antibióticos en pacientes con neutropenia febril, y con esto disminuir la morbimortalidad en esta población.

4.3. Problema de investigación

Aunque la prevalencia y el patrón de resistencia varían entre los centros y los países, existe un problema creciente de resistencia a los antibióticos en todo el mundo, este aumento dramático en la aparición de cepas resistentes tiene un efecto directo en el manejo clínico, además de generar un mayor impacto en la morbilidad y un mayor coste sanitario, siendo los pacientes oncohematológicos con neutropenia febril no estar exento de esta problemática.

Si bien las recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles están bien establecidas, los patrones siempre cambiantes de resistencia bacteriana impiden el uso de regímenes estándar en estos pacientes, ante esta situación la ⁴ta Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia de 2011 recomiendan la actualización de datos epidemiológicos a través de un monitoreo continuo y actualización de los patógenos locales con sus respectivas resistencias en todas las instituciones, para brindar un tratamiento empírico adecuado y con estas medidas disminuir la morbilidad en esta población.

Actualmente en esta institución se desconoce la epidemiología local con su respectivo perfil de resistencia bacteriana en este grupo de pacientes vulnerables, por ende, se desconoce si la terapia empírica inicial recomendada por las guías internacionales tiene una cobertura adecuada en pacientes que acuden en esta institución.

4.4. Objetivos

4.4.1. Objetivo general

Identificar la relación entre el perfil de resistencia bacteriana y mortalidad en pacientes oncohematológicos que cursan con neutropenia febril en el Hospital Eugenio Espejo en el año 2016 a 2018.

4.4.2. Objetivos específicos

Describir las diferentes variables clínicas y demográficas en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia.

Describir los sitios de aislamiento, foco infeccioso clínico y el espectro bacteriano mediante los patrones de sensibilidad y resistencia a los antibióticos comúnmente utilizados en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril.

Determinar la prevalencia específica de resistencia antimicrobiana de los principales patógenos obtenidos por diversos métodos de cultivo en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril.

Identificar los factores de riesgos conocidos asociados a resistencia bacteriana en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril.

Establecer la relación entre mortalidad durante la hospitalización y el perfil microbiológico en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril.

4.5. Diseño de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, individual y transversal.

4.6. Muestra

Se estima que se hospitalizan aproximadamente 150 pacientes semestrales con diagnóstico de neutropenia febril postquimioterapia, de los cuales el 20 al 30% tienen cultivo positivo, con una tasa de precisión del 5% y una seguridad de la estimación de un 95%; considerando un 5% de pérdidas se consideró incluir 180 pacientes; de los cuales 157 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

4.7. Operacionalización de variables

VARIABLE ESPECIFICA	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADOR
Edad	Tiempo de existencia de alguna persona, o cualquier otro ser animado o inanimado, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad.	Cuantitativa	Número entero	Media
Género	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Cualitativa	0.Masculino 1. Femenino	Proporción
Foco Infeccioso Clínico	Sitio anatómico del proceso infeccioso	Cualitativa	0.Bacteremia 1.Neumonía 2.Gastroenterocolitis 3.Infección de vías urinarias 4.Meningoencefalitis 5.Infección de piel y tejido celular subcutáneo 6.Mucositis 7.Focos múltiples	Proporción

Sitio de procedencia de la muestra.	Lugar de procedencia de la muestra del cultivo	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> 0.Sangre venosa periférica (SVP) 1.Catéter venoso Central (CVC) 2.Orina 3.Secretión faríngea 4.Secretión endotraqueal 5.Secretión ocular 6.Punta de catéter 7.Secretión vaginal 8.Secretión perianal 9.Médula ósea 10.Heces 12.Líquido ascítico 13. Líquido céfalo raquídeo 	Proporción
Clasificación bacteriana	Técnica de tinción de membrana de bacteria de Gram	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> 0.Gram positivo 1.Gram negativo 	Proporción
			<ul style="list-style-type: none"> 0. Escherichia coli 1. Enterobacter agglomerans 2. Enterobacter cloacae 3. Enterococcus faecium 4. Enterococcus faecalis 	

Microorganismo identificado	Tipo de microorganismo identificado.	Cualitativa	5. Klebsiella pneumoniae 6. Proteus mirabilis 7. Pseudomona aeruginosa 8. Staphylococcus aureus 9. Staphylococcus epidermidis 10. Staphylococcus hominis 11. Streptococcus spp 12. Otros 13. Varios	Proporción
Bacteria multirresistente	Resistencia bacteriana a 3 o más antibióticos	Cualitativa	0.Multisensible 1. Multirresistente 2. Aislamiento de gérmenes multisensibles y multirresistente	Proporción
Tipo de betalactamasa	Enzima producida por bacterias responsable de resistencia bacteriana	Cualitativa	0.No aplica 1. BLEE 2.Carbapenemasa 3.Amp-C 4. Varios 5.Ninguna	Proporción
Estafilococo Aureus resistente a la meticilina	Coco gram positivo coagulasa positivo resistente a la meticilina	Cualitativa	0.No Aplica	Proporción

			<p>1. Estafilococo resistente a la meticilina positivo</p> <p>2. Estafilococo resistente a la meticilina negativo</p>	
Estafilococo coagulasa negativo resistente a la meticilina	Coco gram positivo coagulasa negativo resistente a la meticilina	Cualitativa	<p>0. No Aplica</p> <p>1. Estafilococo coagulasa negativo resistente a la meticilina positivo</p> <p>2. Estafilococo coagulasa negativo resistente a la meticilina negativo</p>	Proporción
Enterococo resistente a la vancomicina	Coco gram positivo anaerobio facultativo que ha desarrollado resistencia a la vancomicina	Cualitativa	<p>0. No Aplica</p> <p>1. Enterococo resistente a la vancomicina positivo.</p> <p>2. Enterococo resistente a la vancomicina negativo</p>	Proporción
Servicio hospitalario de procedencia del paciente	Lugar de procedencia del paciente en el hospital	Cualitativa	<p>0. Hospitalización</p> <p>1. Cuidados intensivos</p> <p>2. Consulta externa</p> <p>3. Emergencias</p>	Proporción

Padecimiento oncohematológico	Diagnóstico principal del cáncer según el CIE 10	Cualitativa	0. Neoplasia maligna de órgano sólido 1. Neoplasia maligna hematológica	Proporción
Neoplasias hematológicas malignas	Diagnóstico principal del cáncer según el CIE 10	Cualitativa	0. No aplica 1. Leucemia Linfoblástica Aguda 2. Leucemia Mieloide Aguda 3. Leucemia Mieloide Crónica 4. Leucemia Linfoide Crónica 5. Linfoma no Hodgkin 6. Enfermedad de Hodgkin 7. Mieloma Múltiple 8. Otros	Proporción
Neutropenia prolongada	Neutrófilos menor a 500 /ul por más de 7 días	Cualitativa	0. No 1. Si	Proporción
Ingreso a terapia intensiva	Pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva, durante la hospitalización	Cualitativa	0. No 1. Si	Proporción
Hipotensión	Presión arterial sistólica menor a 90mmhg	Cualitativa	0. No 1. Si	Proporción
Taquipnea	Frecuencia respiratoria mayor 24	Cualitativa	0. No 1. SI	Proporción

Factores de riesgo Asociados a resistencia bacteriana	Factores de riesgo identificados al desarrollo de resistencia bacteriana	Cualitativa	<p>0.Administración previa de antibioticoterapia de amplio espectro</p> <p>1. hospitalización prolongada</p> <p>2.Estancia en UCI</p> <p>3.Infección asociada a asistencia sanitaria</p> <p>4.Presencia de catéter urinario.</p> <p>5. Presencia de catéter venoso central.</p> <p>6.Edad avanzada</p>	Proporción
Tiempo de estancia intrahospitalaria posterior a la identificación del microorganismo.	Tiempo transcurrido en días durante el último ingreso presentado por el paciente desde el momento en que es identificado la bacteria hasta el momento que es egresado por mejoría o por fallecimiento.	Cuantitativa	Número de días	Proporción
Muerte	Ausencia de signos de vitales durante la hospitalización	Cualitativa	<p>0.No</p> <p>0. Si</p>	Porcentaje

4.8. Criterios de inclusión y exclusión

4.8.1. Criterios de inclusión

- 1) Hombres y mujeres mayores de 18 años.

- 2) Presencia de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos <500 células / mm³ o disminución prevista inferior a 500 células / mm³) durante las próximas 48 h desde el comienzo del cuadro clínico.

- 3) Tener una sola medición de la temperatura oral de $\geq 38,3$ ° C (101 ° F) o una temperatura de $\geq 38,0$ ° C (100,4 ° F) sostenida en un período de 1 h.

- 4) Diagnóstico de neoplasia sólida y hematológica como enfermedad de base.

3.7.2 Criterios de exclusión

- 1) Historia clínica incompleta, resultados de cultivos negativos o no verificados.

4.9. Procedimiento de recolección de información

Previa autorización del comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, del departamento de estadística, líder del servicio de hematología, y comité de Bioética del HEEE, se procedió a revisar historias clínicas de los pacientes oncohematológicos quienes ingresan con diagnóstico de Neutropenia Febril que fueron atendidos en las diferentes áreas del

Hospital. Se llenó hoja de recolección de datos. Se guardó total confidencialidad de los datos obtenidos, así como la identidad de los pacientes. Se tomaron datos concernientes a las variables establecidas.

4.9.1. Procedimiento de diagnóstico

Previa autorización del HEEE el estudio se llevó a cabo tomando los datos del sistema de plataforma informática del hospital antes mencionado, respetando siempre la confidencialidad del paciente; posteriormente fueron consolidados en hojas de registro para su posterior análisis estadístico. Se analizó los resultados de cultivos de sangre, orina, heces, secreciones de diferentes sitios de infecciones bacterianas de pacientes mayores 18 años, desde enero del 2016 hasta diciembre del 2018. Los cultivos fueron identificados con el equipo automatizado MicrScan WalkAway 40 del laboratorio del hospital, tomando en cuenta las guías anuales de la “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI), para realizar el punto de corte de resistencia bacteriana.

4.9.2. Plan de análisis de datos

La interpretación y presentación de los resultados se fundamentó con el marco teórico y estudios comparativos con la realidad encontrada, mediante la base de datos digital realizada en las hojas de cálculo de EXCEL Microsoft office 8.

El análisis univariado de las variables cuantitativas se calculó con medidas de tendencia central (media) y de desviación (desviación estándar), y las variables cualitativas de interés se las analizó

con frecuencia y porcentaje. Se utilizó además el programa SPSS versión 23 donde se anotaron los datos obtenidos. Todos los intervalos de confianza (IC) se calcularon con el 95%. Se considera una p significativa menor a 0.05.

Para el análisis bivariado se analizó por medio de la prueba t , la misma que se usó para las estadísticas grupales dependientes y muestras independientes. Además, la prueba de Chi-Cuadrado se utilizó para calcular el valor de p , el mismo que si es igual o menor a 0.05 se considera estadísticamente significativo. Para realizar el análisis por regresión logística, se tomó en cuenta el cociente Odds Ratio (OR) para el carácter de distribución binomial de los resultados.

CAPÍTULO V

5 RESULTADOS

5.1. Descripción general

El presente estudio se analizaron 157 pacientes con diagnóstico de Neutropenia febril con cultivos positivos, que fueron atendidos en las diferentes áreas del HEEE que cumplieron los criterios de inclusión.

5.1.1. Características demográficas

Durante el periodo de estudio, se trataron un total de 157 pacientes con episodios de NF con aislamiento microbiológico. La mediana de edad de la población fue de 33 años (rango 17 - 84 años). Se determinó que la distribución fue similar en ambos sexos, (*Ver tabla 6*).

Tabla 6
Características demográficas de la población estudiada

Características		
Número de pacientes	157	
Edad en años (Mediana y rango)	33	17 – 84
Género	Nº	%
Femenino	78	49,7
Masculino	79	50,3

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

5.1.2. Características de enfermedad de base de los pacientes

De los 157 pacientes, la gran mayoría correspondían a neoplasia hematológica, de estos alrededor de la mitad tenían leucemia linfoblástica aguda, seguida de leucemia mieloide aguda. Entre los tumores de órganos sólidos, el único que se evidenció fue el liposarcomas. De estos pacientes la gran mayoría recibía tratamiento para enfermedad activa (*Ver tabla 7*).

Tabla 7

Características de base de los pacientes oncohematológicos que presentaron episodio de neutropenia febril

Enfermedad base de los pacientes	Nº	%
Tipos de Neoplasias		
Neoplasia de órgano sólido	1	0,6
Neoplasia hematológica	156	99,4
Neoplasias oncohematológicas		
Leucemia Linfoblástica Aguda	93	59,2
Leucemia Mieloide Aguda	43	27,4
Leucemia Mieloide Crónica	3	1,9
Leucemia Linfoide Crónica	1	0,6
Linfoma no Hodgkin	9	5,7
Enfermedad de Hodgkin	2	1,3
Mieloma Múltiple	1	0,6
Liposarcoma	1	0,6
Otros*	5	3,2
Actividad de la enfermedad en episodio febril	Nº	%
Remisión completa	8	5,1
Activa	127	80,9
Recaída	22	14

* Carcinoma primario de origen desconocido

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

5.1.3. Características clínicas al momento de la presentación del episodio febril

El número de los episodios de neutropenia febril diagnosticados en los diferentes años fue de 313. En relación a los episodios febriles, se determinó que un cuarto de pacientes presentó neutropenia prolongada, n=29 (18,5%) ingresaron a la terapia intensiva, y n=20 (12,7%) presentaron hipotensión. Fallecieron un tercio del total de pacientes (*Ver Tabla 8*).

Tabla 8

Características clínicas al momento de la presentación del episodio febril

Características	n°	%
Número de episodios febriles	313	
Presión arterial sistólica < 90mmhg	20	12,7
Frecuencia respiratoria > 24	14	8,9
Neutropenia prolongada	40	25,5
Grado de mucositis ≥ 3	8	5,1
Ingreso a terapia intensiva	29	18,5
Evolución		
Vivos	98	62,5
Muertos	59	37,5

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

La mediana de la temperatura corporal fue de 38,9°C, con un mínimo de 38°C y un máximo de 40°C. El intervalo en días desde último ciclo de quimioterapia hasta aparición de neutropenia febril fue de 11 días y el tiempo de estancia hospitalaria posterior a la identificación del microorganismo fue de 7 días, (*Ver tabla 9*).

Tabla 9

Otras características clínicas al momento de la presentación del episodio febril

Características	Mediana	Rango
Fiebre	38,9°C	38°C - 40°C
Intervalo en días desde último ciclo de quimioterapia hasta aparición de neutropenia febril.	11	1 - 81
Tiempo de estancia hospitalaria posterior a la identificación del microorganismo.	7	0 – 74

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

5.1.4. Característica analítica en los episodios febriles

Desde el punto de vista analítico se observa una mediana en el recuento de neutrófilos y monocitos $< 100 /\mu\text{L}$, con una mediana en los niveles de hemoglobina y plaquetas de 8,4 g/dL y $15 \times 10^3 /\mu\text{L}$ respectivamente. En 18 episodios la mediana PCR basal resultó 291 mg/l. En 68 episodios se realizó cuantificación de PCT en el momento que presentó el episodio febril, evidenciando la que alrededor de la mitad de pacientes presentaron niveles mayores a 2 ng/ml (Ver tabla 10).

Tabla 10

Datos de laboratorio de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia

Características	Mediana	Rango
Laboratorio		
Recuento de Leucocitos $/\mu\text{L}$	340	0 – 23090
Recuento de Neutrófilos $/\mu\text{L}$	20	0 - 870
Recuento de Monocitos $/\mu\text{L}$	10	0 - 22380
Nivel de Hemoglobina g/dL	8,4	4 - 13
Recuento de Plaquetas $\times 10^3 /\mu\text{L}$	15	1 - 659
PCR mg/l	291	15 – 478
Procalcitonina		
	Nº	%
< 0,5 ng/ml	8	12,6
0,5 - 2 ng/ml	16	25,3
>2 ng/ml	39	61,9

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

5.2. Espectro bacteriano, sitios de aislamientos y patrón de susceptibilidad antibiótica de pacientes oncohematológico con neutropenia febril postquimioterapia

5.2.1. Servicio de procedencia de toma de muestra

La distribución en orden de frecuencia del servicio de donde provienen las tomas de muestras fueron : Hospitalización, emergencia, terapia intensiva y de consulta externa (*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*).

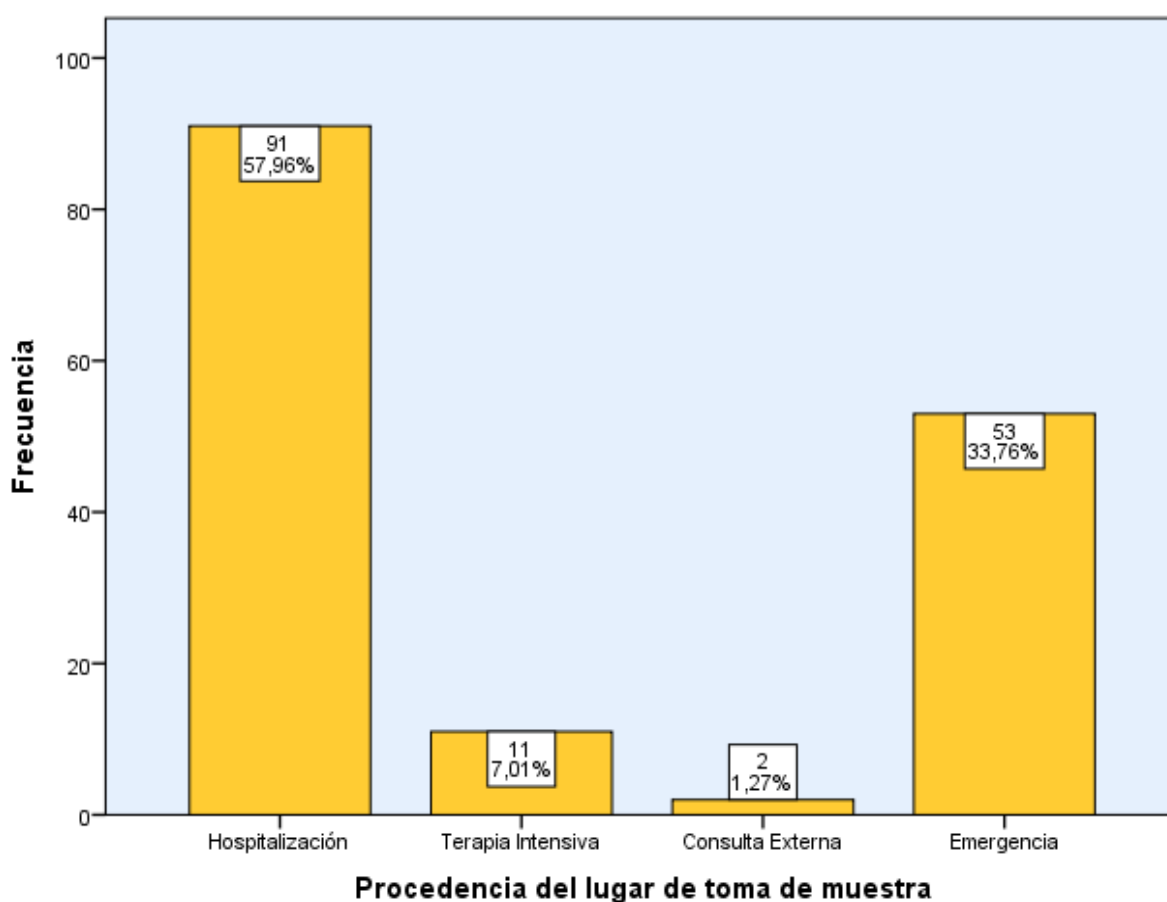


Gráfico 1. Servicio de origen de la toma de muestra de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril. Fuente Datos estadísticos del HEEE y elaborado por el autor

¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

5.2.2. Origen del sitio anatómico de la toma de muestra

Se aislaron organismos con mayor frecuencia en muestras que provenían de sangre venosa periférica, en orina y en esputo. Otros sitios aislados fueron piel, tejido celular subcutáneo y región anal (*Ver Gráfico 2*).

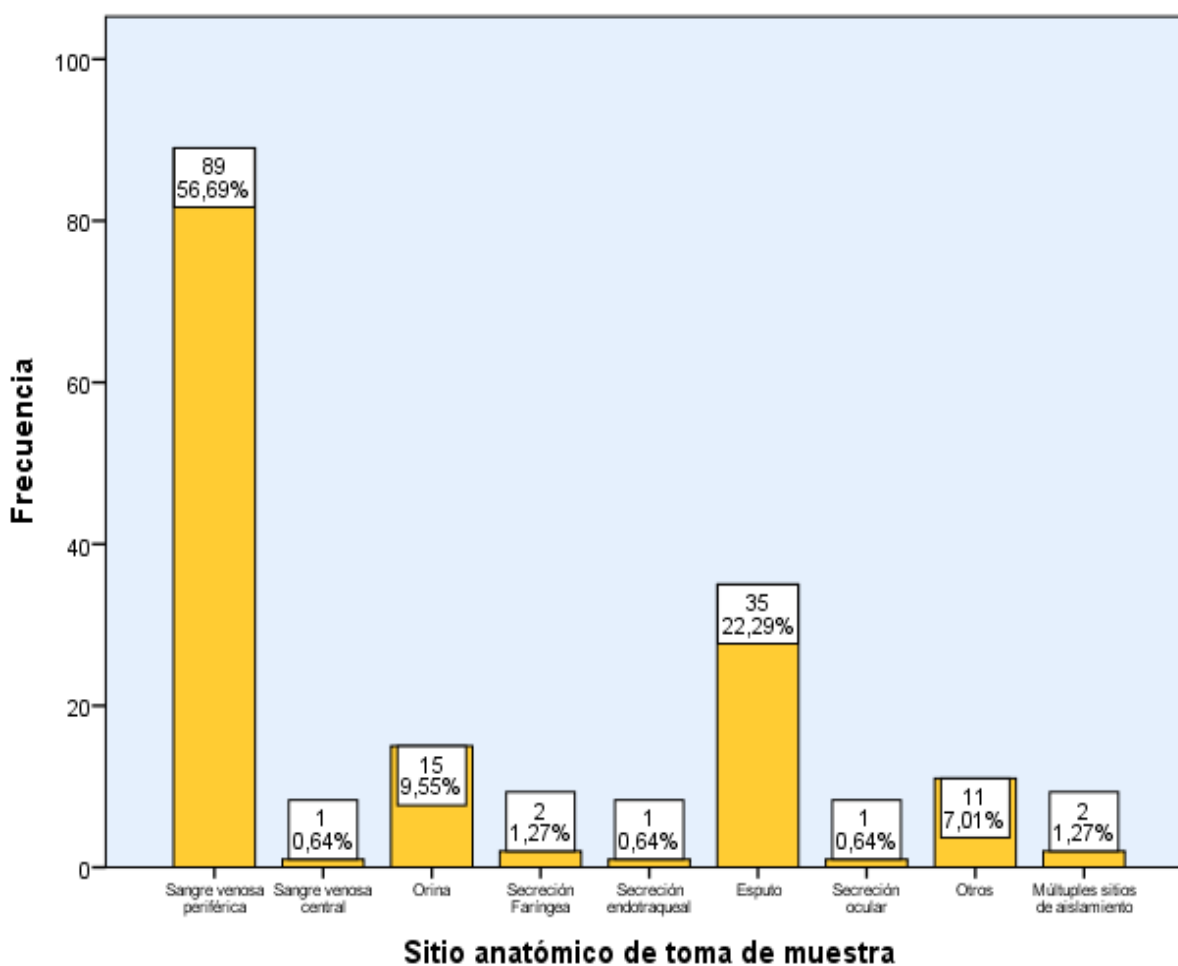


Gráfico 2. Origen de la muestra en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia. Fuente: Datos estadísticos del HEEE y elaborado por el autor

5.2.3. Perfil de infecciones clínicamente documentadas en NF

La mayoría de los pacientes tuvo afectación a múltiples focos correspondiendo a bacteriemias, mucositis y neumonías. En la afectación a un órgano o sistema, se documentó un predominio de bacteriemias (*Gráfico 3*).

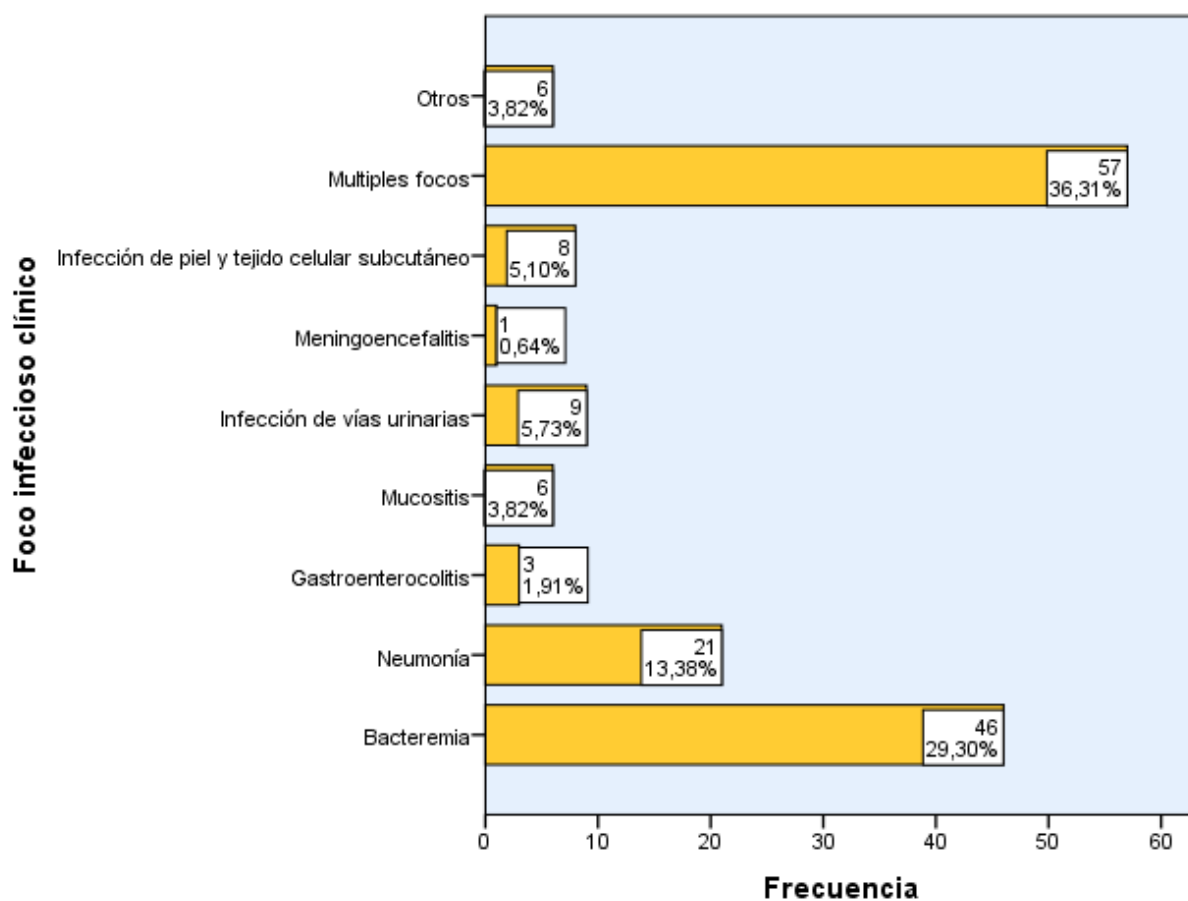


Gráfico 3. Perfil de infecciones clínicamente documentadas en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia. Fuente: Datos estadísticos del HEEE. Elaborado por Autor

5.2.4. Aislamiento microbiológico

De los microorganismos aislados, la gran mayoría correspondieron a gérmenes gramnegativos. No se aislaron anaerobios, ver (*Gráfico 4*).

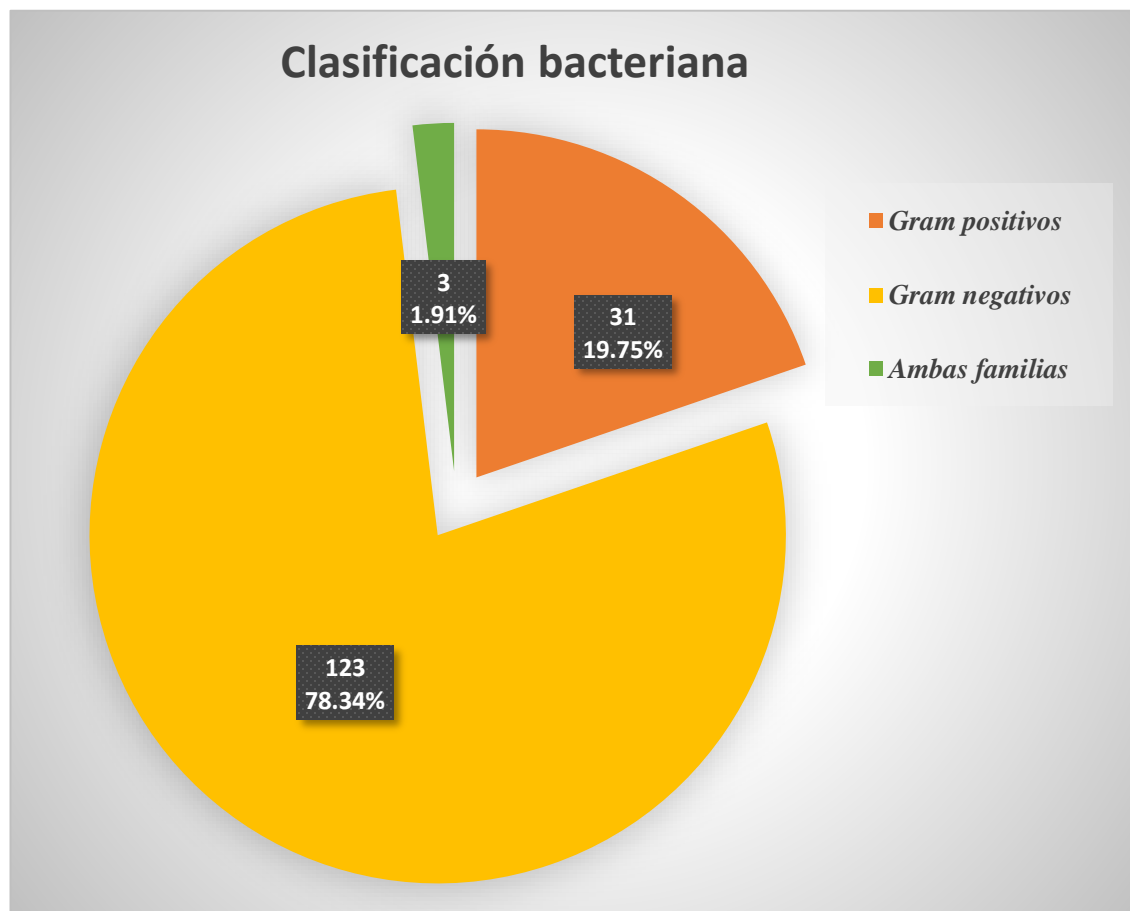


Gráfico 4 Clasificación bacteriana en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia. Fuente: Datos estadísticos del HEEE. Elaborado por: Autor

En cuanto al patrón de susceptibilidad antibiótica, se aisló en su mayoría gérmenes MDR. En dos cultivos se obtuvo el aislamiento de gérmenes multisensibles y multirresistente de forma simultánea, (Ver Gráfico 5).

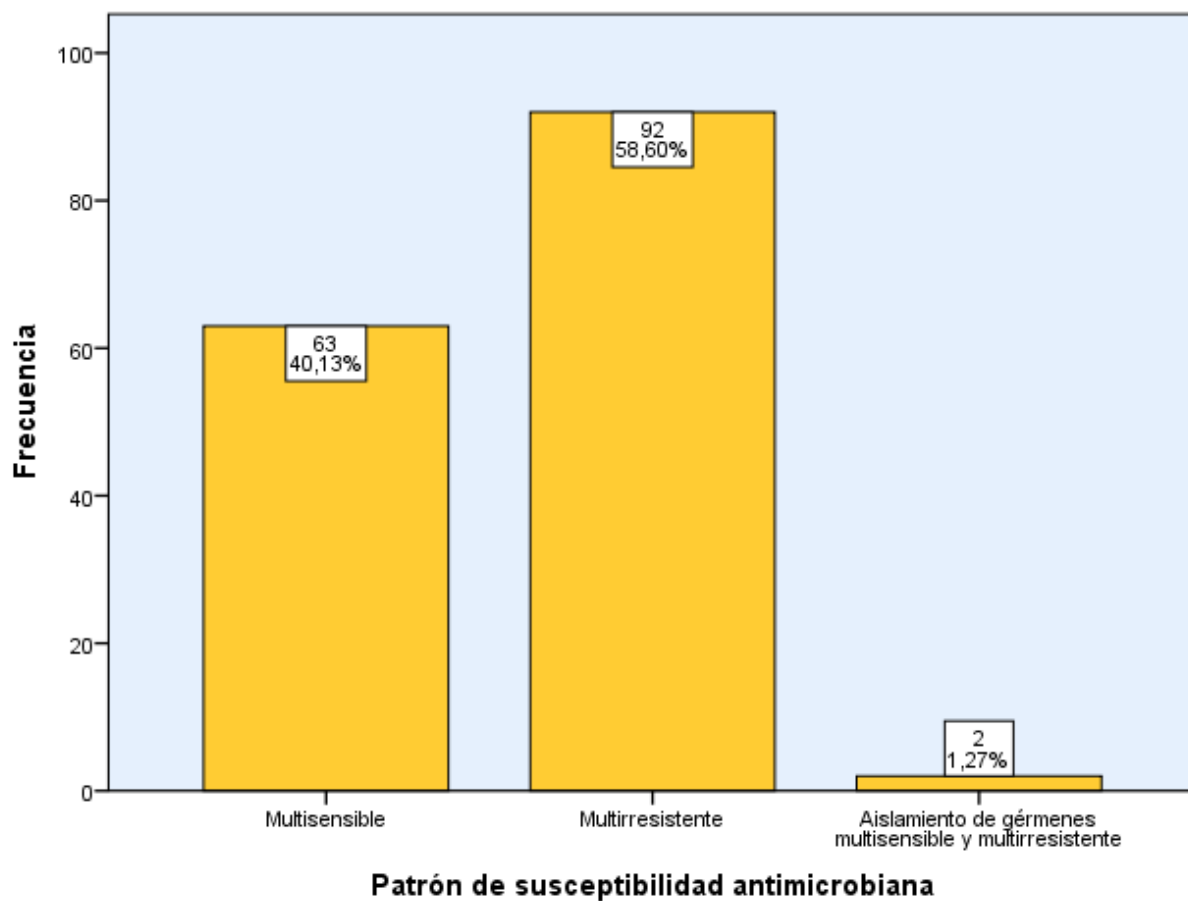


Gráfico 5 Patrón de susceptibilidad antibiótica en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia Fuente: Datos estadísticos del HEEE

5.2.5. Espectro bacteriano

Los aislamientos más frecuentes, independientemente de la localización, correspondieron a bacilos gram negativos, especialmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*. Entre los cocos gram positivos, hubo un predominio en los *Staphylococcus epidermidis* (Ver tabla 11).

Tabla 11
Espectro bacteriano de pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia

Características	Nº	%
Microorganismo identificado		
Escherichia coli	62	39,5
Enterobacter cloacae	2	1,3
Enterococcus faecium	5	3,2
Enterococcus faecalis	1	0,6
Klebsiella pneumoniae	33	21
Pseudomona aeruginosa	9	5,7
Staphylococcus aureus	6	3,8
Staphylococcus epidermidis	8	5,1
Staphylococcus hominis subesp. Hominis	3	1,9
Streptococcus spp	3	1,9
Otros	8	5,1
Varios	17	10,8

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

5.2.6. Perfil de resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de betalactamasas

En la mitad de los pacientes se evidenció un predominio en la betalactamasa tipo BLEE, seguida de carbapenemasa. En 8 cultivos se encontraron gérmenes productores de las dos betalactamasas antes mencionadas (Ver Gráfico 6).

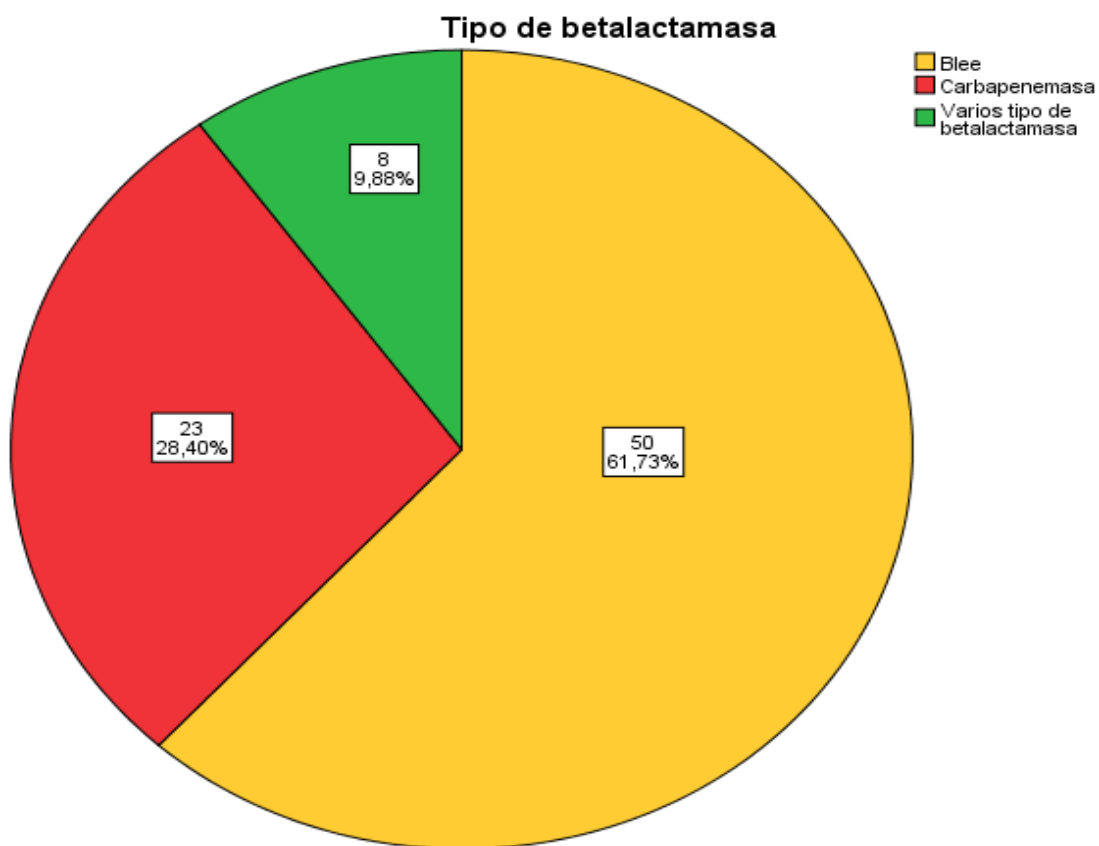


Gráfico 6 Perfil de resistencia bacteriana en Enterobacterias productoras de betalactamasas.

Fuente : Datos estadísticos del HEEE. Elaborado : Autor

Entre las Enterobacterias MDR, la *E. coli* productora de betalactamasa tipo BLEE se identificó con mayor frecuencia, seguida de la *k. pneumoniae* productora de carbapenemasa (Ver Gráfico 7).

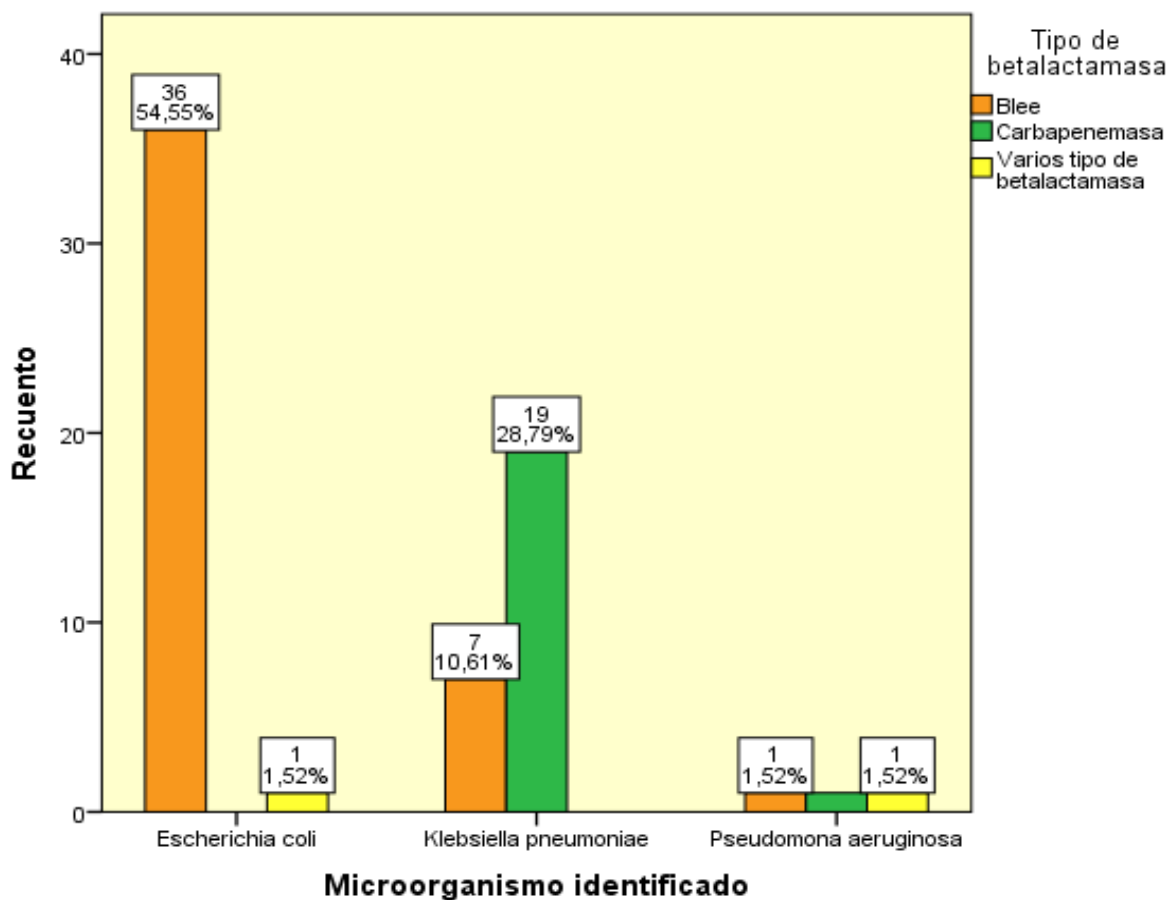


Gráfico 7 Enterobacterias más frecuentes productoras de betalactamasas en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril. Fuente : Datos estadísticos del HEEE

5.2.7. Perfil de resistencia bacteriana en cocos gram positivos

Se observó un predominio de resistencia a la meticilina entre los cocos gram positivos; siendo el *Staphylococcus epidermidis* observado en su mayoría (Ver Gráfico 8).

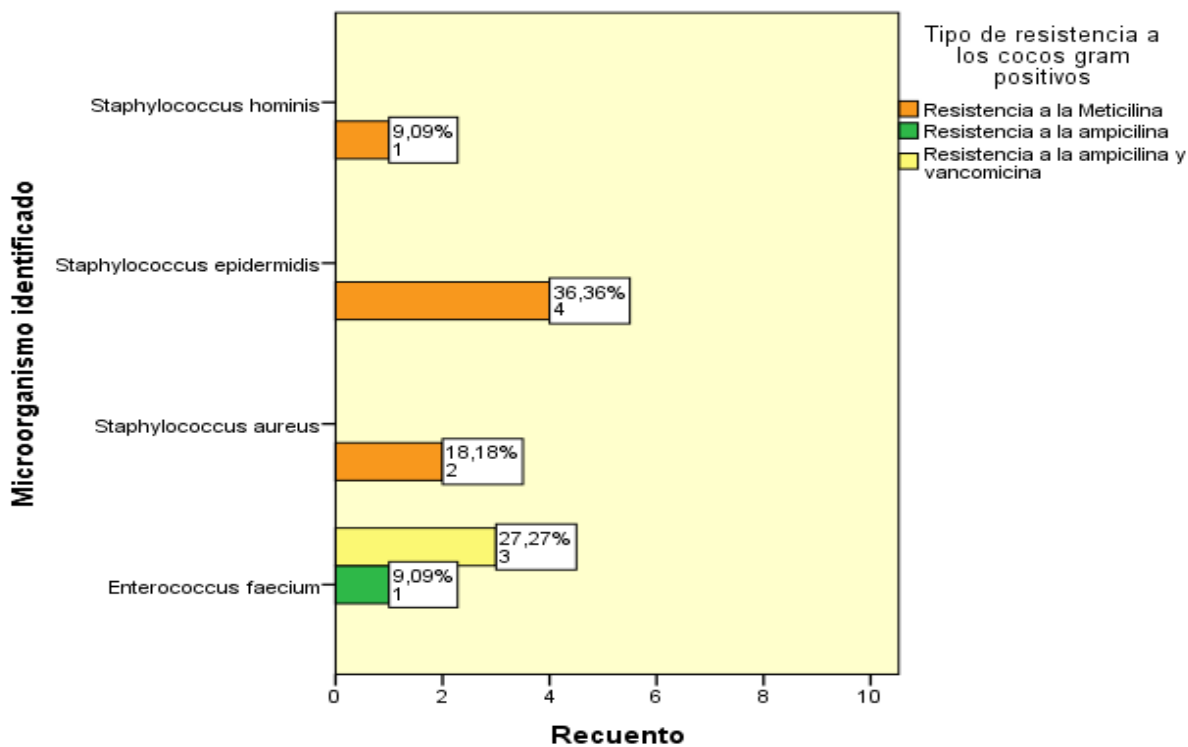


Gráfico 8 Cocos gram positivos MDR más frecuentes en pacientes con neutropenia febril. Fuente: datos estadísticos del HEEE. Elaborado: Autor

5.3. Identificación de factores de riesgos asociados a resistencia bacterianas en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril postquimioterapia.

5.3.1. Factores de riesgos asociado a resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de betalactamasas tipo BLEE

El principal factor de riesgo asociado a la producción de BLEE, se debe al uso de betá lactámicos, quinolonas, piperacilina/tazobactam en los últimos 3 meses, seguida a la hospitalización reciente. Se evidenció, además, que alrededor de un cuarto de pacientes presentaron varios factores de riesgos en los que se encuentran la hospitalización reciente, uso de sonda vesical permanente y el uso de antibióticos previos. (Ver gráfico 9).

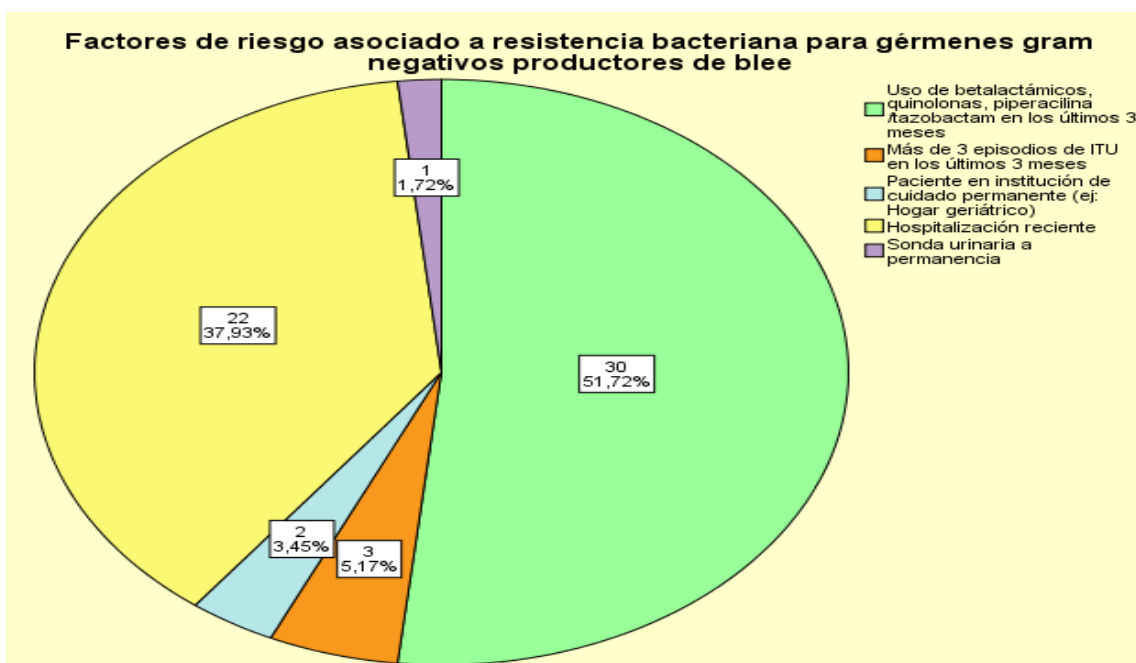


Gráfico 9 Factores de riesgos asociado a resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de betalactamasas en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril. Fuente: Datos de estadísticos del HEEE Elaborado: Autor

5.3.2. Factores de riesgos asociado a resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de carbapenemasa.

El principal factor de riesgo identificado en la producción de carbapenemasa, se debe a la exposición previa a antibióticos (como cefalosporinas, fluorquinolonas y carbapenémicos). En 8 pacientes se evidenció la presencia de varios factores de riesgos como: hospitalización prolonga, el ingreso a terapia intensiva y uso de antibióticos previos. (Ver Gráfico 10).

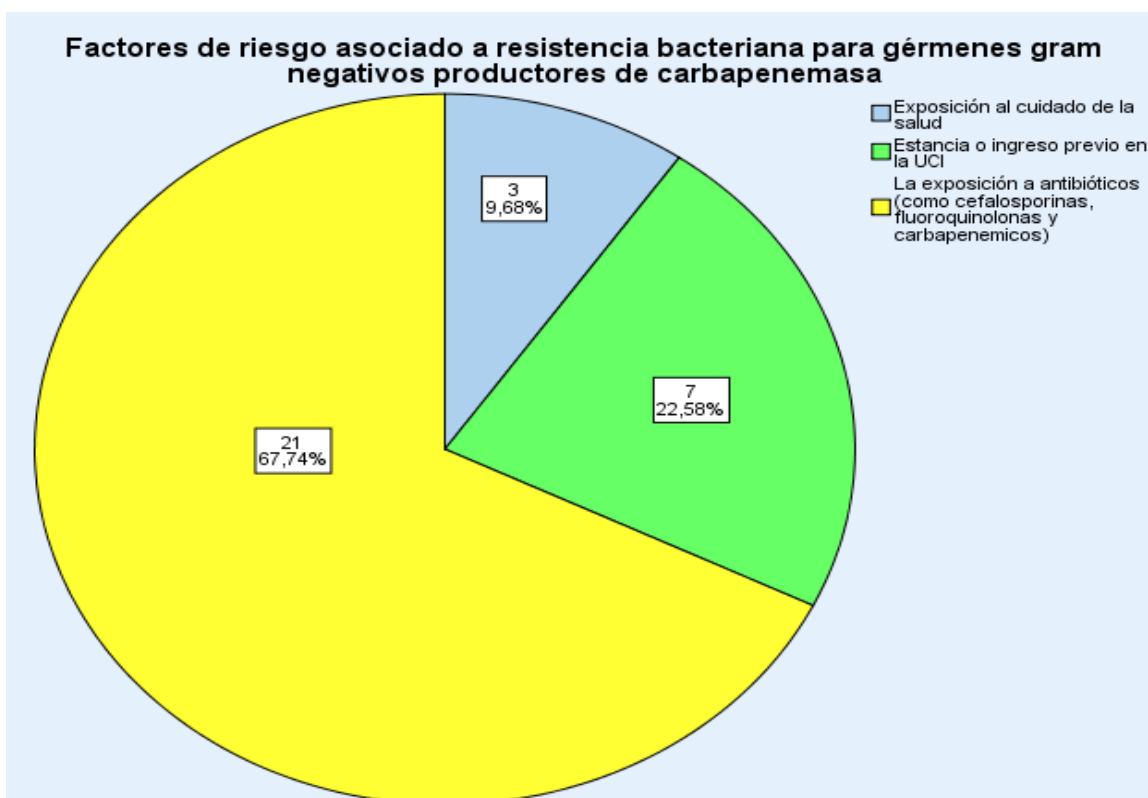


Gráfico 10 Factores de riesgos asociado a resistencia bacteriana en enterobacterias productoras de carbapenemasa. Fuente: Datos estadísticos del HEEE. Elaborado: Autor

5.3.3. Factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana en cocos gram positivos

El factor de riesgo identificado con mayor frecuencia en pacientes con aislamiento de *Staphylococo aureus* y *coagulasa negativo* se debió a la hospitalización en los últimos 12 meses y a la utilización de dispositivos intravasculares. La presencia de la resistencia a la vancomicina en *Enterococos*, se relacionó con la administración de antibioticoterapia de amplio espectro en los últimos 3 meses, de estos 1 pacientes presentaba además sonda vesical permanente.

5.4. Análisis Bivariado

5.4.1. Comparación entre la mortalidad y variables categóricas de pacientes

neutropénicos febriles hospitalizados

La tasa de mortalidad general fue del n=59 (37,58%) durante el episodio de NF, Ver tabla 8.

La comparación entre la presencia de bacterias MDR y la mortalidad, aplicando el test de chi cuadrado, observó un resultado estadísticamente significativo con $\chi^2(1,5.03) p = 0.025$ y con una OR 2.1, (Ver gráfico 11).

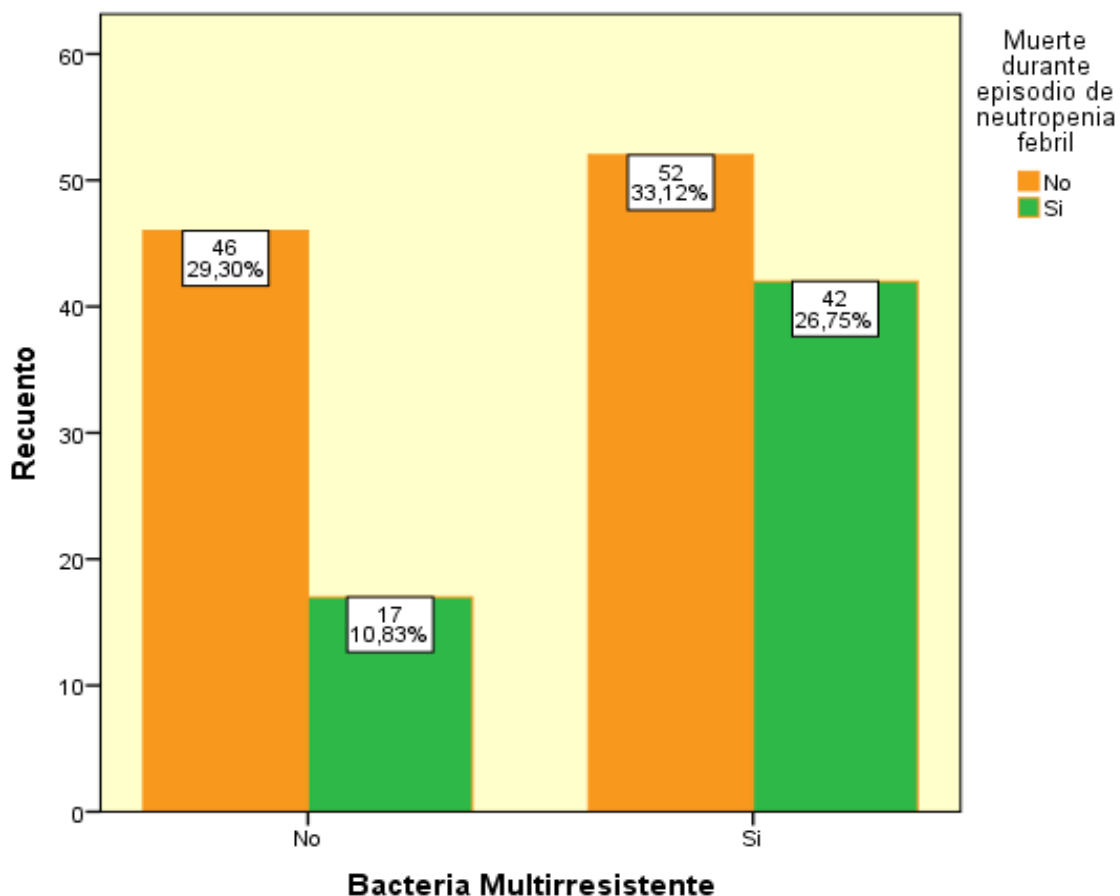


Gráfico 11 Comparación entre la presencia de bacterias MDR con mortalidad en pacientes con neutropenia febril. Fuente: datos estadísticos HEEE. Elaborado: Autor

5.4.2. **Comparación entre el perfil de resistencia bacteriana por grupos de familia de bacterias MDR y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.**

Se observó significancia estadística entre los grupos de familia de bacterias MDR y mortalidad con $\chi^2(2,6.40) p = 0.041$; además llama la atención que en la familia de los cocos gram positivos, se evidenció mayor mortalidad (Ver gráfico 12).

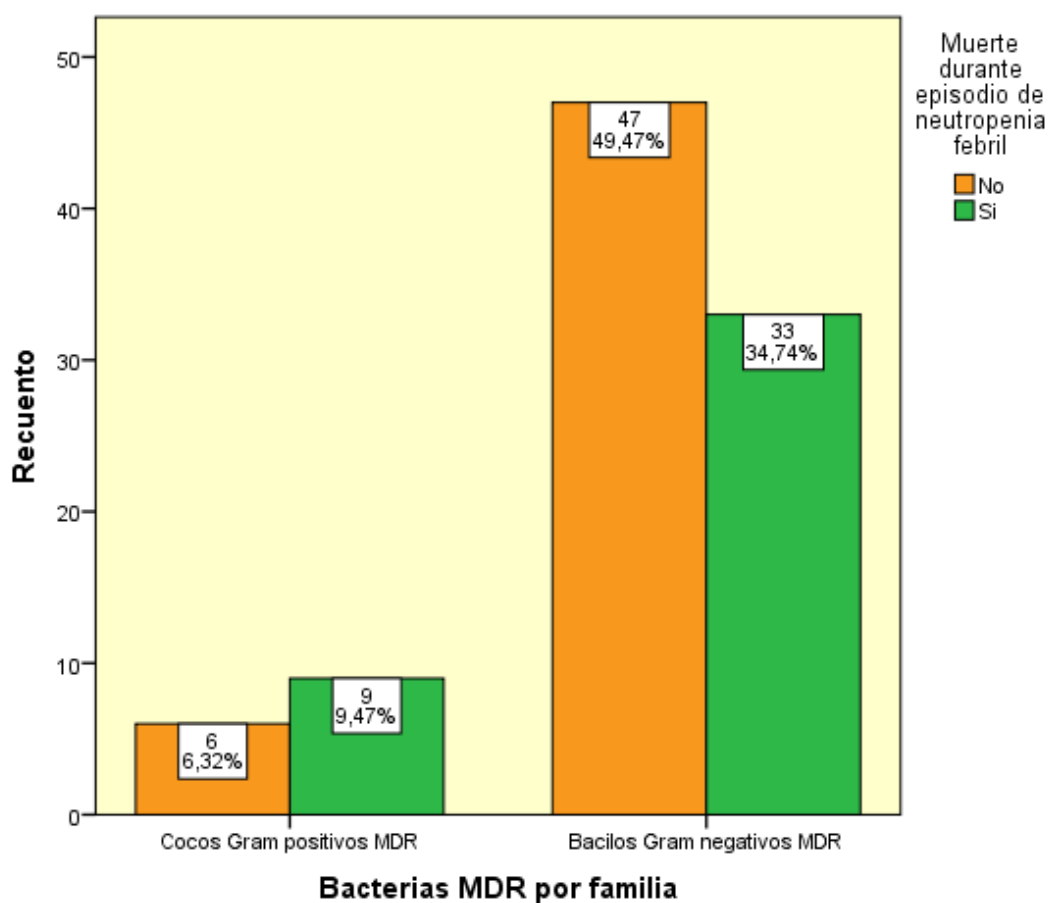


Gráfico 12 Comparación entre el perfil de resistencia bacteriana por grupos de familia de bacterias MDR y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril. Fuentes: Datos estadísticos en el HEEE, Elaborado : Autor

5.4.3. Comparación entre el mecanismo de resistencia bacteriana y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.

5.4.3.1. *Bacilos Gram negativos.*

Al comparar el tipo resistencia en las enterobacterias con la mortalidad, no se evidenció diferencia estadística $p=0,332$; sin embargo, se objetiva un discreto aumento de la mortalidad en relación a la presencia de carbapenemasa (Gráfico 13).

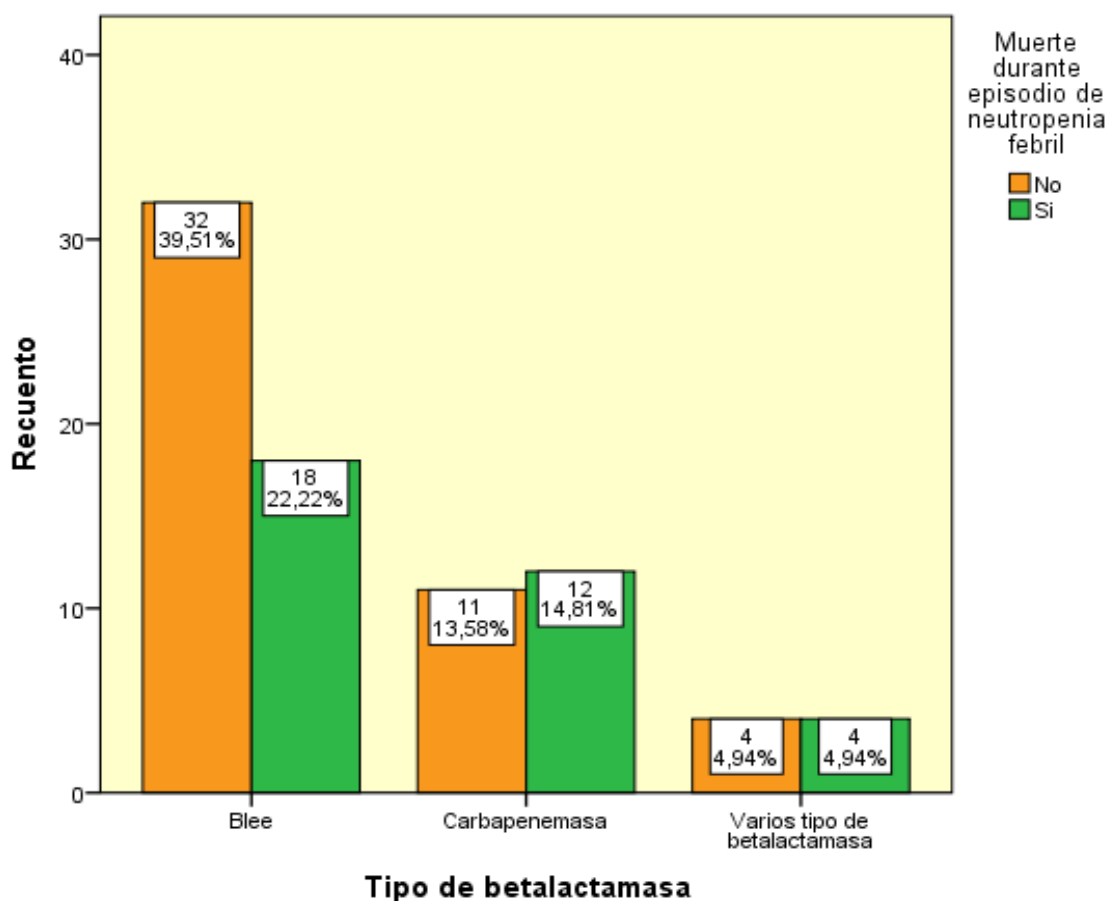


Gráfico 13 Comparación entre el mecanismo de resistencia bacteriana de las Enterobacterias y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril. Fuente: Datos estadísticos del HEEE. Fuente: Autor

5.4.3.2. *Cocos gram positivos*

Al comparar el mecanismo de resistencia de los cocos gram positivos y mortalidad, tampoco se evidenció significancia estadística $p=0.157$, sin embargo, ante la presencia de resistencia a la meticilina por parte de los cocos coagulasa negativos y de la resistencia a la vancomicina por parte del *Enterococo faecium*, se observó un discreto aumento en la mortalidad (*Gráfico 14*).

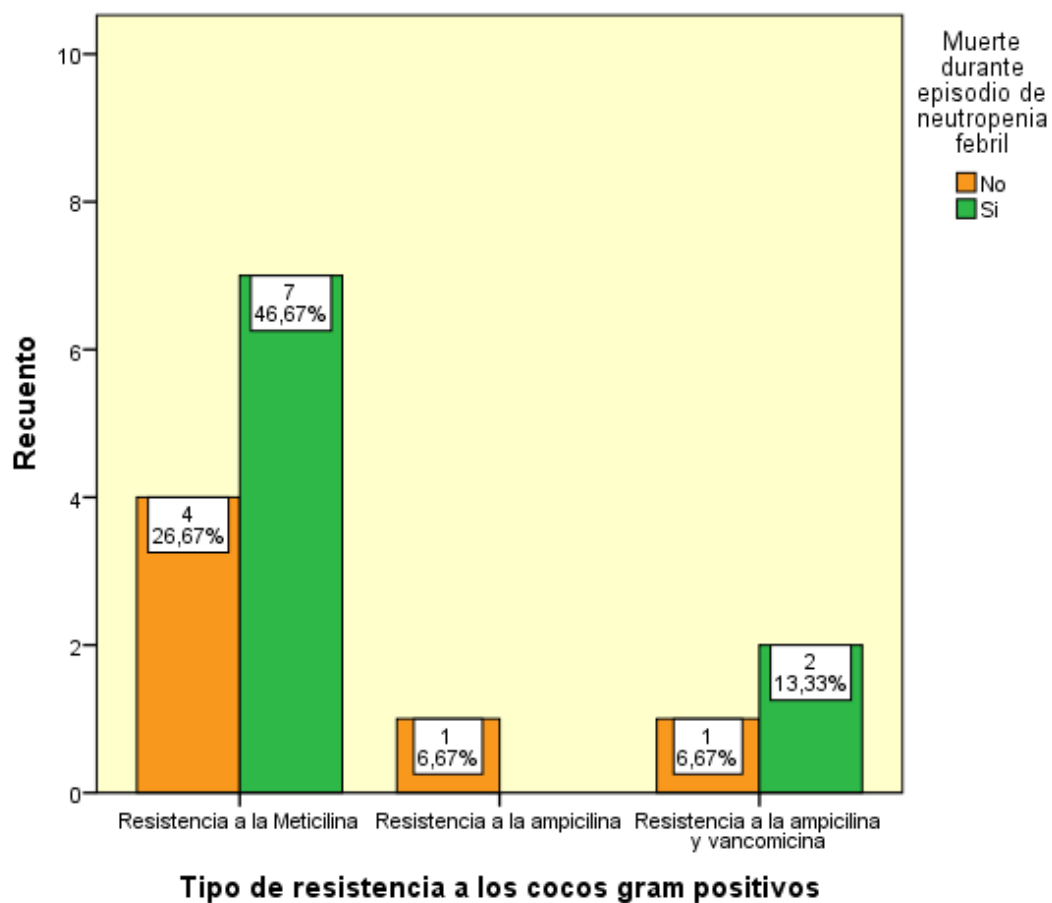


Gráfico 14 Comparación entre el mecanismo de resistencia bacteriana de los cocos gram positivos y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril. Fuente: Datos estadísticos del HEEE. Fuente: Autor

5.4.4. Comparación entre el espectro de bacteriana MDR más prevalentes y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril.

Al comparar las bacterias MDR más prevalentes con la mortalidad, no se evidenció diferencia estadística significativa $p=0,055$; sin embargo, se evidencia un mayor porcentaje de mortalidad, cuando se aíslan gérmenes gram positivos MDR (*Gráfico 15*).

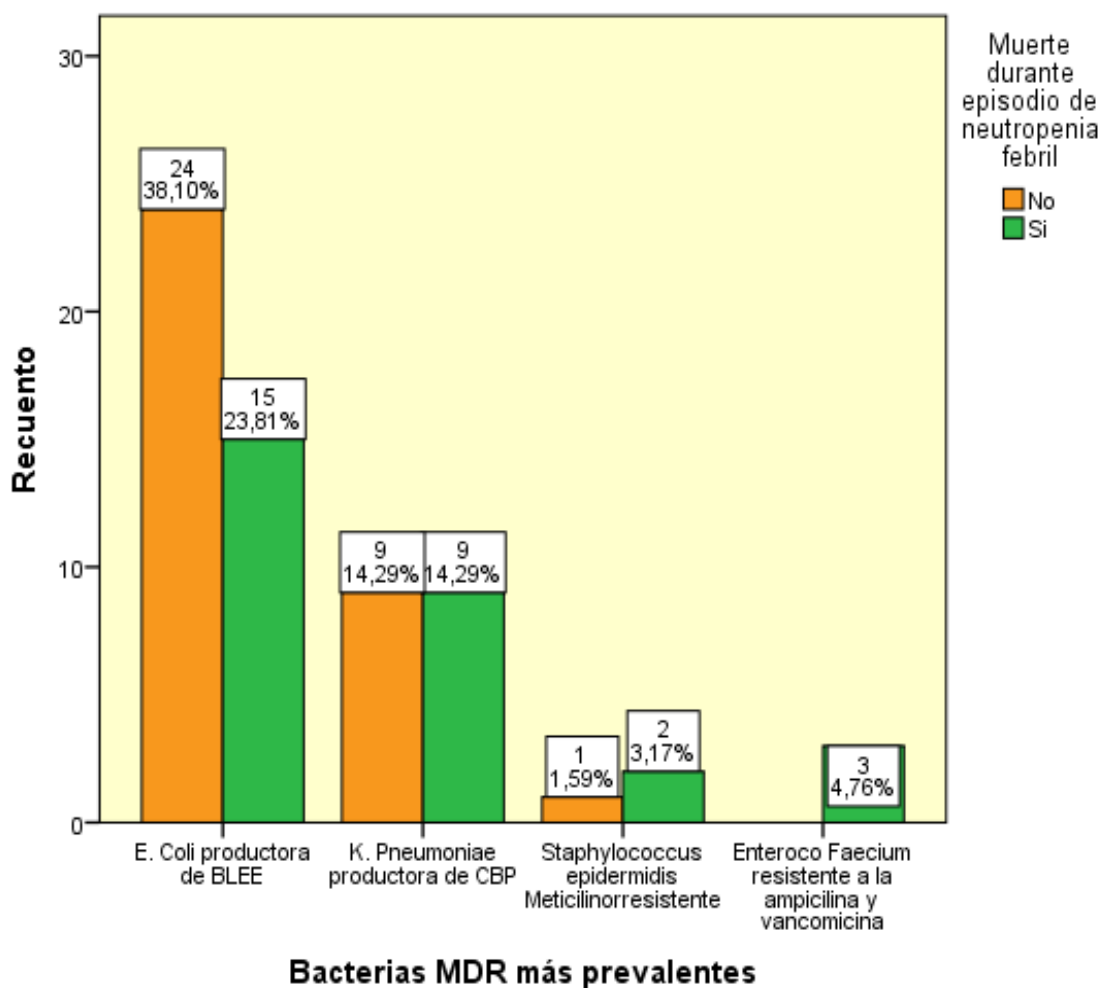


Gráfico 15 Comparación entre el espectro de bacteriana MDR más prevalentes y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril. Fuentes: Datos estadísticos del HEEE Elaborado: Autor

5.4.5. Otras variables categóricas asociadas a mortalidad en pacientes neutropénicos febriles

Se observó significancia estadística entre la presión arterial sistólica < 90mmhg y mortalidad con $\chi^2(1,17.58)$, con una prueba exacta de Fisher de 17.47; además con una OR 1.4 $p = < 0.05$, (Ver Gráfico 16).

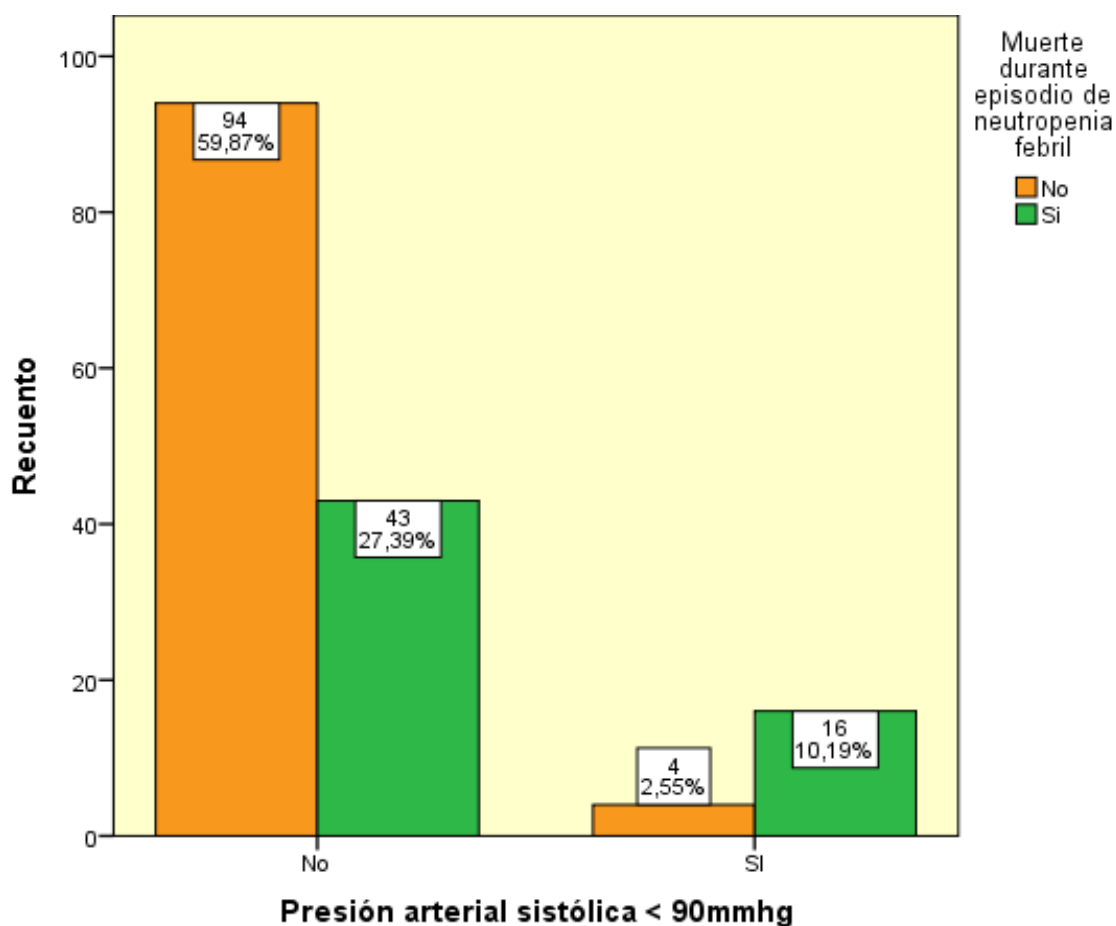


Gráfico 16 Comparación entre hipotensión y mortalidad en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia. Fuente: Datos estadísticos del HEEE. Elaborado: Autor

De la misma manera hubo significancia estadística entre la frecuencia respiratoria > 24 y mortalidad con $\chi^2(1,17.58)$, test de Fisher 10.94 y con una OR 7.2 $p = 0.001$, (Ver gráfico 17).

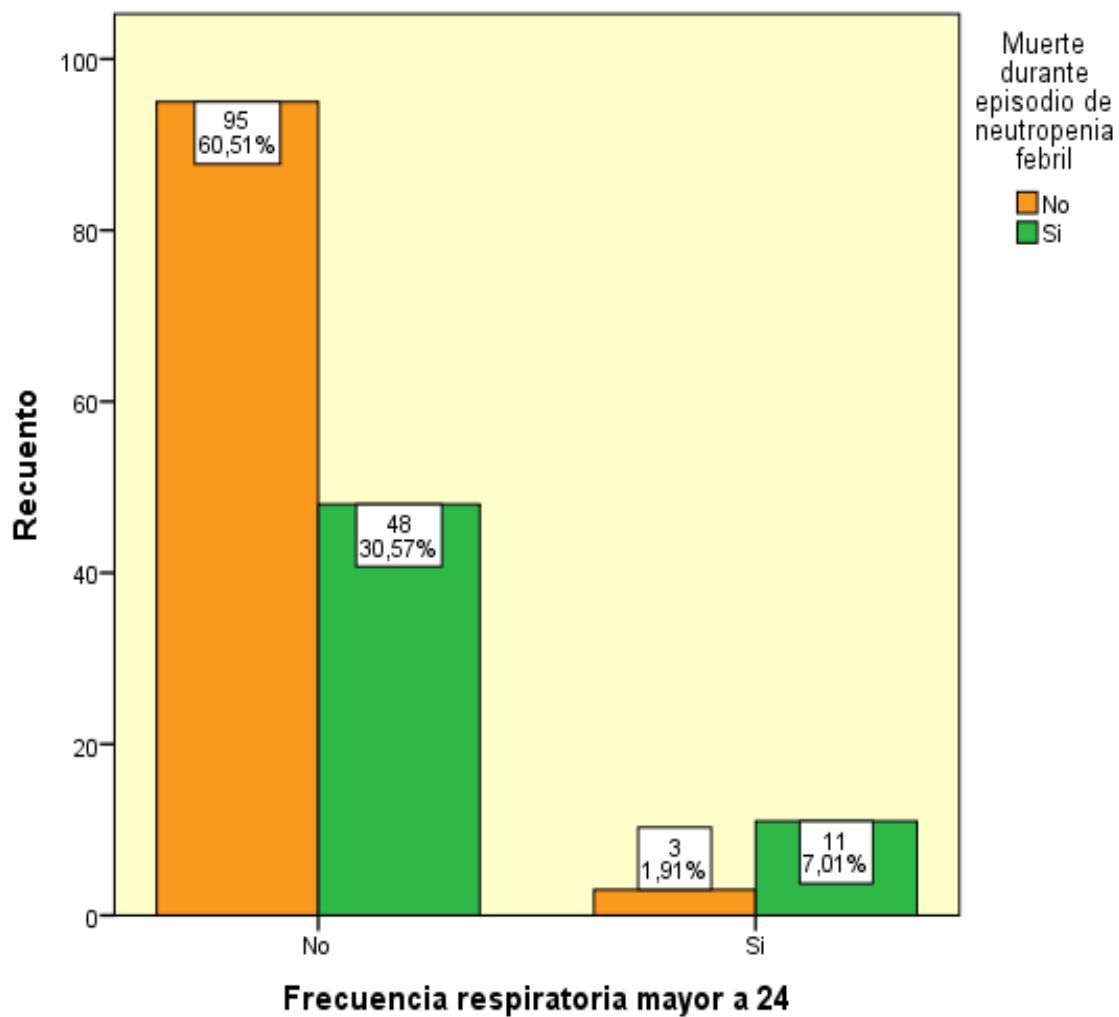


Gráfico 17 Comparación entre taquipnea y mortalidad en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril postquimioterapia. Fuente: Datos estadísticos del HEEE. Elaborado: Autor

Se observó además significancia estadística entre la neutropenia prolongada y mortalidad con OR 4.2 $p < 0,05$, de igual forma con el ingreso a terapia y la mortalidad con OR 7.7 $p < 0,05$. No hubo significancia estadística con la edad, género y grado de mucositis, (*Ver tabla 12*).

Tabla 12.

Análisis bivariado. Odds ratio para variables categóricas en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril

Variables categóricas	OR	Intervalo confianza	
		95%	Significación
Género	1.4	(0.75 – 2.74)	p 0.275
Presión arterial sistólica < 90mmhg	8.7	(2.75 – 27.7)	p < 0.05
Frecuencia respiratoria > 24	7.2	(1.93 – 27.2)	p 0.001
Neutropenia prolongada	4.2	(1.91 – 8.65)	p < 0.05
Ingreso a UCI	7.7	(3,04 – 19,6)	p < 0.05
Grado de Mucositis ≥ 3	0.9	(0.22 – 4.33)	p 0.996
Bacteria MDR	2.1	(1.09 – 4.35)	p 0.025

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

5.4.1.3. Comparación entre la mortalidad y variables cuantitativa de pacientes neutropénicos febriles hospitalizados.

Según la prueba de T-Student para las variables cuantitativas, se observó una diferencia significativa en el recuento de neutrófilos y de plaquetas con $p < 0.05$; en el resto de variables, no se observó diferencias estadísticas significativas. (Ver tabla 13).

Tabla 13

Análisis bivariado. Odds ratio para variables cuantitativa de pacientes oncohematológicos postquimioterapia con episodio de neutropenia febril

Variables cuantitativas	Vivos	Muertos	Prueba t
	N = 98	n = 59	
Edad (años)	38.96	37.53	p 0.969
Grado de temperatura corporal	38.9°C	38.9°C	p 0.569
Neutrófilos / μ L	144	37	p < 0.05
Monocitos / μ L	216	496	p 0.103
Hemoglobina g/dl	8.7	7.9	p 0.130
Plaquetas x103 / μ L	46	14	p < 0.05
PCR mg/dl	167	274	p 0.160

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

5.1. Análisis multivariable de pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril postquimioterapia.

5.1.1. Modelos de regresión logística binaria multivarial de las variables asociadas a mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril

En primera instancia, se realizó modelos bivariados destinados a determinar la existencia de asociación entre las variables estudiadas y la mortalidad, estas fueron: Presión arterial sistólica < 90mmhg, frecuencia respiratoria > 24, Neutropenia prolongada, Ingreso a UCI, Neutrófilos, Plaquetas, Bacteria MDR, (*Ver tabla 13*). Donde se observó, que aquellos pacientes que presentaron NF y que ingresaron a la unidad de terapia intensiva tienen 3,9 veces más probabilidades de fallecer.

Tabla 14
Resultados individuales del modelo de regresión logística para explicar la mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril

Variab les	B	Error Estándar	Wald	gl	Sig	Exp(B)
Presión arterial						
sistólica < 90mmhg	,593	,873	,462	1	,497	1,810
Frecuencia						
respiratoria > 24	1,166	1,004	1,350	1	,245	3,210
Neutropenia						
prolongada	,949	,478	3,936	1	,047	2,584
Ingreso a UCI	1,373	,599	5,261	1	,022	3,949
Neutrófilos /μL	-,006	,002	6,622	1	,010	,994
Plaquetas x103 /μL	-,013	,009	2,000	1	,157	,987
Bacteria MDR	-,030	,424	,005	1	,943	,970
Constante	-,428	,406	1,111	1	,292	,652

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

En un segundo momento se realizó un modelo de regresión logística multivariada; no encontrándose una asociación significativa con la mortalidad (*Ver tabla 14*); sin embargo, la presencia de estas variables podría explicar hasta el 39,6% de la mortalidad en pacientes con neoplasia oncohematológica, al momento de presentar episodio febril y neutropenia, de acuerdo al resultado de R cuadrado de Nagelkerke (*Ver tabla 15*).

Tabla 15

Resultados del análisis multivariable de pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril

Resumen del modelo			
Escalón	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	153,956 ^a	,291	,396

Fuente : Datos estadísticos del HEEE

Elaborado por : Autor

CAPÍTULO IV

5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo, se evaluó a 157 pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril postquimioterapia, cuyas historias clínicas y reportes de antibiogramas en cultivos realizados se encontraban en el sistema Hosvital y en el área de estadística del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo 2016 a 2018.

Se torna necesario conocer datos acerca del perfil clínico y demográfico en esta población por la escasa información en los metabuscadores, previo al análisis de la relación de resistencia bacteriana con la mortalidad.

En este trabajo, los pacientes con NF con aislamiento microbiológico en relación a la edad y el sexo, se encontró una mediana de 33 años y con una semejanza en el sexo, que es similar con respecto a otros estudios, como lo muestra el de (Demirel et al., 2014), realizado en 473 pacientes, encontrando una edad mediana de 39 años, con resultados similares en relación al sexo. Los resultados demográficos encontraron que la edad y la distribución por género fue similar, englobando a adultos jóvenes e intermedio, probablemente esto dependa del tipo de neoplasia y la edad de aparición de las mismas, considerando que las leucemias agudas fueron más frecuentes en ambos estudios.

Varios estudios identifican las leucemias agudas como patología subyacente con una prevalencia de 53% hasta el 62%, en pacientes neutropénicos febriles. Los resultados de este trabajo, de manera similar a otros estudios, se determinó un predominio importante de las neoplasias hematológicas (99,4%), en relación a las neoplasias de órganos sólidos (0,6%); entre los tumores malignos hematológicos, el (59,2%) de los pacientes tenía LLA, seguida de la LMA, las mismas que se encontraban con actividad; de tal manera que los datos de este estudio sobre NF han sido principalmente sobre pacientes con neoplasia hematológica especialmente leucemias agudas linfoblástica o mieloide. En cambio en el estudio de (Al-tawfiq et al., 2018), realizado en Arabia Saudita en 231 pacientes se evidenció igualdad en el tipo de neoplasias. Por otro lado en el estudio (Resistance, 2018) realizado en el Hospital de la Universidad de Gondar, ubicado en el Noroeste de Etiopía con 216 pacientes de febrero a abril de 2017, se encontró un predominio en neoplasias de órganos sólidos (77.3%). Esta variedad en el predominio del tipo de neoplasia en los pacientes con NF, podría estar en relación con el tipo de neoplasia predominante según la ubicación geográfica, además por los diferentes regímenes de QT utilizados, variando en la intensidad de acuerdo al protocolo aplicado en cada institución. Se suma además que el lugar donde se realizó el estudio, es un centro de referencia a nivel nacional, que cuenta con recursos de infraestructura, equipamiento y personal especializado, para confirmar diagnósticos de sospechas de neoplasias hematológicas identificadas en otras unidades de salud; a la vez que cuenta una unidad de quimioterapia; la misma que sirve para brindar una atención de salud especializada en administración de drogas antineoplásicas a pacientes con cáncer hematológico.

En relación a la parte clínica se observó una media de temperatura corporal de 38,9°C. contrario a lo que se observó en el estudio de (Carpeño et al., 2015), realizado en 119 pacientes donde observó que hasta el 46,2% tuvieron temperatura corporal mayor a 38,2°C. Esto puede estar en relación a la edad, ya que en el estudio comparativo se observó una mediana de edad de 65 años, se conoce que ha esta edad existe una pérdida de determinadas actividades inmunológicas, que se conoce globalmente con el nombre de inmunosenescencia, lo que da lugar a una respuesta inmunitaria inapropiada, y por ende a la falta citoquinas involucradas en la fisiopatología de la fiebre.

Se identificó la afectación de varios focos clínicos de forma simultánea n=57 (36,31%), seguida de bacteremia n=46 (29,30%); datos similares se encontró en el estudio de (Puentes & Quiroga, 2012), donde la distribución de los focos infecciosos en orden de frecuencia fueron : bacteriemia (17,6%), seguida de la afectación de procesos infecciosos de piel y tejidos blandos (13,6%) y sistema respiratorio (11,2). En cambio en el estudio de (Al-tawfiq et al., 2018), la mayoría de pacientes no tenía un foco clínico identificable (72,5%); compartiendo similares resultados con un estudio local (Posgrados, 2018), en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM). Esto se debió a que en nuestro estudio se tomó en cuenta las patologías identificadas al momento de la admisión y durante su hospitalización; a diferencia de otros estudios que se tomó en cuenta sólo las patologías identificadas al momento del ingreso; además se conoce que aproximadamente el 10-25% de los pacientes que padecen neumonía en el contexto de una NF, no se identifica el agente etiológico en el esputo, y la única evidencia de infección es en hemocultivos positivos (Freifeld et al., 2011); de tal manera que esto responde a

los hallazgos encontrados en nuestro estudio, donde hubo una mayor prevalencia de bacteremias y neumonía.

Dentro de la analítica se observó neutropenia prolongada (> 7 días) en un 25,5%, menor con respecto a lo reportado en el HCAM (Posgrados, 2018), donde se identificó neutropenia prolongada y profunda en un 69,4%. Esta diferencia en el desarrollo de neutropenia prolongada, está en relación con el tipo de neoplasia hematológica predominante en cada hospital, siendo la LMA en el HCAM y la LLA en el HEEE; esto conlleva a la administración de los diferentes protocolos de QT utilizados en cada institución; considerándose esquema de mayor mielotoxicidad al protocolo de Inducción 7+3/5+2 utilizado en el HCAM para alcanzar la remisión en las LMA.

Resultados que se contraponen con el estudio (Article, 2018), donde la duración media de la neutropenia fue de 4 días, debido a que hubo una igualdad en el tipo de neoplasias (órganos sólidos 49%) y por ende, en la utilización de QT de riesgo bajo/intermedio para el desarrollo de NF.

La epidemiología de las infecciones bacterianas sigue siendo controvertida entre los pacientes con NF, mostrando una variabilidad de bacterias grampositivas a gramnegativas y viceversa. Se aislaron los gérmenes gram negativos con mayor frecuencia (78,34%). Similar resultado se obtuvo en el HCAM, realizado en pacientes hematológicos, evidenciando BGN en el 79,5%. Compartiendo datos similares en el estudio de (Osmani, Jabbar, & Gangwani, 2017), con 157 pacientes, donde hubo una mayor prevalencia de aislamiento de BGN (57%). Diferente a esto se

observó en el estudio (Resistance, 2018), donde se aisló con mayor frecuencia los cocos gram positivos (58.1%). Las posibles razones de la preponderancia de cocos gram positivos en este último estudio podrían ser el mayor uso de catéteres permanentes, mayor frecuencia de mucositis inducida por QT y el uso de regímenes antibióticos profilácticos y empíricos dirigidos a BGN, tal como mencionan otros autores (Buchheidt, Böhme, Cornely, & Fätkenheuer, 2003). Por otro lado, el aislamiento predominante de gérmenes gram negativos en varios centros, incluyendo el nuestro, está influenciada por varios factores como es la colonización bacteriana gastrointestinal, la translocación bacteriana, la misma que es resultado del daño de mucosas debido a la alta intensidad de la quimioterapia, además de la hospitalización prolongada y la administración de antibióticos previos.

El perfil microbiológico de las infecciones asociadas a NF ha evolucionado durante las últimas décadas, observándose una fluctuación considerable en el espectro bacteriano. En este trabajo, el perfil microbiológico fue similar a lo que se informó en otros centros (Kirby, Fritsche, & Jones, 2006) (Taylor et al., n.d.) (Posgrados, 2018), identificándose las Enterobacterias con mayor frecuencia, siendo *E. coli*, el patógeno aislado de forma predominante en nuestro estudio y *K. Pneumoniae* en el estudio realizado en el HCAM. Esto se debe a que, en estos centros, no todos los pacientes contaban con dispositivos intravasculares, agregándose además la falta de documentación clínica de mucositis severa, siendo estos dos factores, causantes de la aparición de gérmenes gram positivos; de tal manera que se pueden observar en los estudios antes mencionados el predominio de aislamiento de Enterobacterias. Además, hay que considerar la epidemiología local de cada institución.

Tras los cambios mundiales en la susceptibilidad bacteriana, también la población con cáncer fue testigo de un aumento importante en las infecciones causadas por cepas resistentes. Este estudio evidenció una alta prevalencia de resistencia bacteriana del 58,6%. Datos similares se observaron en el estudio (Resistance, 2018), con una prevalencia de bacterias MDR de 46.5% y en el estudio realizado en el HCAM (55,4%). Esta creciente resistencia bacteriana, podría explicarse por el uso de antibiótico como betalactámicos y quinolonas utilizadas en las profilaxis a los pacientes con leucemia agudas que van a recibir QT de inducción de alta intensidad; así como infecciones previas, estancia hospitalaria prolongadas, falta de aplicación de medidas preventivas (p. ej. Lavado de manos) entre otros; al igual como se encontraron en otros estudios multicéntricos (Averbuch et al. 2012; Mikulska y col. 2012).

Al igual que el estudio de (Lee et al., 2016), *E. coli* productora de BLEE fue el germen más frecuente entre las bacterias gramnegativas MDR, aislándose en alrededor de la mitad de los pacientes. Por otro lado *K. Pneumoniae* productora de Carbapenemasa fue el germen identificado con mayor frecuencia en el HCAM (Posgrados, 2018). Esto podría estar en relación por la epidemiología local y probablemente por los protocolos aplicados en el manejo de antibióticos en cada institución, así como los diferentes factores de riesgos en cada población para el desarrollo de BLEE o de Carbapenemasa, lo que conlleva a un predominio diferente en cada institución del tipo de betalactamasa.

Al igual que otros estudios (Alp & Akova, 2013), la presencia de hospitalización prolongada y el uso de catéter intravascular, se relacionó con el desarrollo de resistencia a la meticilina en los cocos gram positivos.

Entre todos los pacientes oncohematológicos con NF con cultivo positivo, la mortalidad general fue de 37,5%. Tasa más elevada cuando se compara con el estudio realizado en el HCAM, donde la mortalidad general relacionada con NF, excluyendo a los pacientes que estaban en cuidados paliativos, alcanzo el 21%, tasas más baja se obtuvo en el estudio de (Al-tawfiq et al., 2018), donde la mortalidad fue del 11,2% y con el estudio (Article, 2018), con 115 pacientes donde se obtuvo una tasa de mortalidad del 7%.

Si bien es cierto que las cifras de resistencia bacteriana, fueron similares en varios estudios, no así la tasa de mortalidad, observándose mayor tasa en nuestro centro, en comparación a otros estudios citados en el párrafo anterior; esto puede responder al uso de corticoide en el esquema administrado en nuestro hospital, al mayor ingreso a la unidad a terapia intensiva y a la mayor presencia de signos clínicos de gravedad al momento de presentar el episodio febril.

En el presente estudio, se obtuvo significancia estadística en el análisis binario, al comparar la tasa de mortalidad en pacientes con NF con la presencia de hipotensión, taquipnea, neutropenia prolongada, el ingreso a terapia intensiva, además de la presencia de bacterias MDR. Datos similares se observó en el estudio del HCAM, (Posgrados, 2018) obteniéndose significancia estadística al relacionar mortalidad con el ingreso a terapia intensiva, neutropenia prolongada y con la presencia de bacterias MDR. Diferente a los que datos que observó (Chintan Shah,2015) durante 2003 - 2015, mediante el modelo de regresión logística, donde las probabilidades más altas de mortalidad fueron la edad avanzada, la presencia de bacteremias, comorbilidades, hipotiroidismo y depresión.

Esto explica, que la mortalidad en estos pacientes vulnerables es multifactorial, incluso otras variables que no fueron tomadas en cuenta pueden tener impacto en la mortalidad como lo son el estadio de la enfermedad, el retraso en la administración del inicio de antibiótico adecuado, puntaje de riesgo MASCC <21, entre otras, tal como se encontró en el estudio de (Marín et al., 2015).

Por último, se demostró significancia estadística entre la presencia de resistencia bacteriana y mortalidad. De igual manera en el estudio de (Lee et al., 2016), concluyeron que los organismos resistentes a los antibióticos se asociaron significativamente con una mayor mortalidad general en la bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles.

El presente estudio tuvo algunas limitaciones. Primero no contar con la codificación del CIE: 10 - ES del diagnóstico de Neutropenia febril. Segundo la ausencia de datos clínicos y de laboratorio como es el estadio de la enfermedad, biomarcadores como la PCR y PCT, niveles de albúmina, entre otros; por último, se encontró un número elevado de pacientes con neoplasias hematológicas, el mismo, que distorsiona la interpretación de los resultados en pacientes con tumores sólidos.

En conclusión, se evidenció una alta prevalencia de organismo MDR en pacientes neutropénicos febriles postquimioterapia, con diferente tipo de germen y de betalactamasa en comparación con otro hospital de referencia (HCAM). La presencia de organismos MDR, conlleva a una mayor tasa de mortalidad, en comparación que cuando se aíslan gérmenes multisensibles. Estos resultados nos llevan a crear conciencia, para establecer estrategias

políticas que reduzcan la aparición de infecciones producidas por bacterias MDR, así como la monitorización continua del perfil microbiológico en cada institución con énfasis al espectro bacteriano y al patrón de susceptibilidad antibiótica, la misma que ayudará a la optimización de terapia antibiótica empírica y a definir estrategias preventivas para evitar la propagación de estos gérmenes en los centros hospitalarios.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES

- El presente estudio muestra que las características clínicas y demográficas del grupo de pacientes con NF postquimioterapia del HEEE, fueron similares a los resultados de otros estudios.
- En el perfil microbiológico se encontró un dato preocupante, como es la prevalencia de gérmenes MDR, llegando a 58,6%.
- En relación al espectro bacteriano, se identificaron de forma predominante las bacterias gram negativas; siendo *Escherichia. coli* productora de BLEE, la que se aisló con mayor frecuencia.
- Existe una correlación clínica proporcional entre la presencia de bacterias MDR y mortalidad en pacientes oncohematológicos con episodio de neutropenia febril con $\chi^2(1,5.03) p = 0.025$ y con una OR 2.1
- A pesar de que los gérmenes gram negativos se aislaron con mayor frecuencia; se observó mayor mortalidad en aquellos pacientes, a quienes se identificó gérmenes gram positivos.

- En el análisis multivariable se observó que la presencia de hipotensión, taquipnea, neutropenia profunda y prolongada, el ingreso a UCI, así como la presencia de bacterias MDR, podrían ser causa de mortalidad en un 39,6%

CAPÍTULO VII

7. RECOMENDACIONES

- Se requiere un estudio con un mayor tamaño de muestra, en otros centros y en otras regiones, con la finalidad de comprender mejor el perfil microbiológico, así como son los sitios de aislamientos y patrones de susceptibilidad, los mismos que ayudarán a comprender mejor el patrón de resistencia bacteriana a nivel regional.
- Ante el resultado alarmante de la prevalencia de bacterias MDR y teniendo como factores asociados al desarrollo de resistencia bacteriana el uso de antibióticos previos; se debería realizar más estudios, acerca de la relevancia clínica del uso profiláctico rutinario de antibióticos cómo son el uso de betalactámicos y quinolonas, en este grupo de pacientes vulnerables.
- Las variables identificadas como son la presencia de hipotensión, taquipnea, neutropenia profunda y prolongada, el ingreso a UCI, así como la presencia de bacterias MDR, explican sólo el 39,6% de mortalidad; de tal forma que se deberían realizar más estudios utilizando más variables, que ayuden a explicar el 60,4% restante de causa de mortalidad.
- Desarrollar políticas adecuadas de manejo de antibióticos en pacientes con neutropenia febril, en base al perfil microbiológico identificado en pacientes de esta institución.

- Intensificar las medidas de control de infecciones en todos los ámbitos sanitarios para evitar la transmisión de estos gérmenes.

LIMITACIONES

- El primer limitante de este estudio es que no se dispone del diagnóstico de Neutropenia Febril en la codificación del CIE-10-ES, lo que podría haber conllevado a una selección errónea de algunos casos.
- Otra limitante es que los resultados de este estudio realizado en un solo centro, no puede reflejar el perfil microbiológico de otros centros, ni de otra área geográfica.
- Ausencia de algunos datos clínicos y analíticos como son como el estadio clínico, el grado nutrición, biomarcadores, niveles de albúmina, etc. los mismo que puede tener impacto en la mortalidad en esta población.
- Al ser un estudio transversal, se puso haber tenido sesgos de información y de selección.
- Por último, se encontró un elevado número de pacientes con neoplasias hematológicas, lo que distorsiona la interpretación de los resultados en pacientes con tumores sólidos.

REFERENCIAS

- &NA; (2003). 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients With Cancer. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 11(3), 160–161.
<https://doi.org/10.1097/00019048-200203000-00015>
- A, R. (2016). Febrile Neutropenia in Cancer Patient: Epidemiology, Microbiology, Pathophysiology and Management. *Journal of Cancer Prevention & Current Research*, 5(3). <https://doi.org/10.15406/jcpcr.2016.05.00165>
- Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., Dal, L., Donnelly, J. P., Kearney, N., ... Zielinski, C. (2010). 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte- colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*, 47(1), 8–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
- Ahn, S., Seon, Y., Jae, L., Lee, L., Soo, K., Sung, L., & Yoon, C. (2015). A new prognostic model for chemotherapy - induced febrile neutropenia. *International Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0853-0>
- Al-tawfiq, J. A., Hinedi, K., Khairallah, H., Saadeh, B., Abbasi, S., Noureen, M., ... Alkhatti, A. (2018). Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *Journal of Infection and Public Health*, 10–12.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.12.006>
- Alp, S., & Akova, M. (2013). *Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance*. 37–43. <https://doi.org/10.1177/2049936113475610>
- Amado, V. M., Pinho, G., Med, V., Queiroz, A., Carlos, A., & Amaral, K. (2011). *Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia : A pilot study*. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.05.034>
- Article, O. (2018). *Management of Febrile Neutropenia: A Description of Clinical and Microbiological Findings by Focusing on Risk Factors and Pitfalls*.
<https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP>
- Aubron, C., Poirel, L., Fortineau, N., Nicolas, P., Collet, L., & Nordmann, P. (2005). Nosocomial Spread of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Expressing the Metallo- β -Lactamase VIM-2 in a Hematology Unit of a French Hospital . *Microbial Drug Resistance*, 11(3), 254–259.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2005.11.254>
- Averbuch, D., Orasch, C., Cordonnier, C., Livermore, D. M., Mikulska, M., Viscoli, C., ... Engelhard, D. (2011). European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4 th European Conference on Infections in Leukemia St or ti rra ta Fo un da tio n rra ta St or ti Fo un da tio. *Haematologica*, 98(12), 1826–1835.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091025.DE>
- Bow, E. J. (2005). Management of the febrile neutropenic cancer patient : lessons from 40 years of study. *Clinical Microbiology and Infection Supplement*, 11, 24–29.

- <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01240.x>
- Buchheidt, D., Böhme, A., Cornely, O. A., & Fätkenheuer, G. (2003). *Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. 82, 127–132. <https://doi.org/10.1007/s00277-003-0766-2>
- Carmona-bayonas, A., Jiménez-fonseca, P., Echaburu, J. V., Antonio, M., Font, C., Biosca, M., ... Sevillano, E. (2015). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia : Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347>
- Carmona-bayonas, A., Jiménez-fonseca, P., Echaburu, J. V., Antonio, M., Font, C., Castro, E. M. De, ... Sevillano, E. (2019). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia : Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study*. 33(5). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347>
- Carmona Bayonas, A., Herrero Martínez, J. A., Martínez García, J., Marín Vera, M., Heras González, M. D. las, & Navarrete Montoya, A. (2010). Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología (Barcelona)*, 29(5). <https://doi.org/10.4321/s0378-48352006000500004>
- Carnino, L., Betteto, S., & Loiacono, M. (2010). *Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia*. 611–615. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0699-9>
- Carpeño, J. D. E. C., Gascón-vilaplana, P., Maria, A. N. A., Fernández, C., Torres, A. A., López, R. L., ... Sureda, B. M. (2015). *Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospitals : PINNACLE study*. 725–729. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.524>
- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., ... Hopkins, S. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Cattaneo, C., Quaresmini, G., Casari, S., Capucci, M. A., Micheletti, M., Borlenghi, E., ... Rossi, G. (2008). Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: Results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(3), 721–728. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm514>
- Chan, M., Chiu, S., Hsueh, P., Wang, N., & Wang, C. (2014). *Risk Factors for Healthcare-Associated Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Infections : A Case-Control Study*. 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085973>
- Chong, Y., Yakushiji, H., Ito, Y., & Kamimura, T. (2011). International Journal of Infectious Diseases Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *International Journal of Infectious Diseases*, 15(4), e277–e281. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.12.010>

- Crawford, J., Becker, P. S., Armitage, J. O., Blayney, D. W., Chavez, J., Curtin, P., ... Pluchino, L. (2017). *Myeloid Growth Factors*, *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. (12), 1520–1541. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0175>
- Culos, K. A., Cannon, J. P., & Grim, S. A. (2013). Alternative agents to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *American Journal of Therapeutics*, 20(2), 200–212. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31821109ec>
- Dale, D. C., Crawford, J., Cosler, L. E., Ph, D., Lyman, G. H., & Carolina, N. (2006). *Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients*. (March), 2258–2266. <https://doi.org/10.1002/cncr.21847>
- de Naurois, J., Novitzky-Basso, I., Gill, M. J., Marti, F. M., Cullen, M. H., & Roila, F. (2010). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 21(SUPPL. 5), 252–256. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq196>
- Demirel, A., Tabak, F., Ar, M. C., Mete, B., Öngören, Ş., & Yemişen, M. (2014). *Secondary Infections in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies : More Than Another Febrile Neutropenic Episode*. 243–250. <https://doi.org/10.4274/tjh.2013.0422>
- Dettenkofer, M., Ebner, W., Bertz, H., Babikir, R., Finke, J., Frank, U., ... Daschner, F. D. (2003). Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 31(9), 795–801. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703920>
- Duarte, R. (2010). *Bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli (ESBL-EC) in cancer patients : clinical features , risk factors , molecular epidemiology and outcome*. (December 2009), 333–341. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp411>
- Dubberke, E. R., Hollands, J. M., Georgantopoulos, P., Augustin, K., Dipersio, J. F., & Mundy, L. M. (2006). *Vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections on a hematopoietic stem cell transplant unit : are the sick getting sicker ?* (April), 813–819. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705530>
- Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., & Wingard, J. R. (2011). *NIH Public Access*. 15(10), 1143–1238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019.Guidelines>
- Ferrer, R., Martin-loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., ... Levy, M. M. (1931). *Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program**. 1749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>
- Flowers, C. R., Seidenfeld, J., Bow, E. J., Karten, C., Gleason, C., Hawley, D. K., ... Ramsey, S. D. (2019). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. 31(6). <https://doi.org/10.1200/JOP.2012.000815>
- For, R., & Hand, T. H. E. (2010). *Recomendaciones para la higiene de manos*. 16(2), 63–68.
- Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., ... Wingard, J. R. (2011). *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America*. 52. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
- Gayol, M. D. C., Font, A., Casas, I., Estrada, O., Domínguez, M. J., & Pedro-Botet, M. L. (2009). Utilidad de la escala de MASCC en el tratamiento de la neutropenia febril inducida por

- quimioterapia en pacientes con neoplasia sólida. *Medicina Clinica*, 133(8), 296–299.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.12.022>
- Gudiol, C., Tubau, F., Calatayud, L., Garcia-Vidal, C., Císnal, M., Sánchez-Ortega, I., ... Carratalà, J. (2011). Bacteraemia due to multidrug-resistant gram-negative bacilli in cancer patients: Risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(3), 657–663. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq494>
- Gudiol, Carlota, & Carratala, J. (2014). *Antibiotic resistance in cancer patients*. 12(8), 1003–1016.
- Gustinetti, G., & Mikulska, M. (2016). Bloodstream infections in neutropenic cancer patients : A practical update clinical breakpoints recommended by the European (EUCAST), the Clinical and Laboratory Standards Insti-. *Virulence*, 7(3), 280–297.
<https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>
- Hakki, M., Limaye, A. P., Kim, H. W., Kirby, K. A., Corey, L., & Boeckh, M. (2007). Invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections: High rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 39(11), 687–693.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705653>
- Halfdanarson, T. R., Hogan, W. J., & Madsen, B. E. (2017). Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(4), 609–641.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.008>
- Holmes, A. H., Moore, L. S. P., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P. J., & Piddock, L. J. V. (2015). *Antimicrobials : access and sustainable effectiveness 2 Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance*. 6736(15).
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
- Jime, P., Carmona-bayonas, A., Garci, I. M., Marcos, R., Antonio, M., Font, C., ... Sa, F. (2016). A nomogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia. (March), 1191–1198. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.118>
- Kamboj, M., Chung, D., Seo, S. K., Pamer, E. G., Sepkowitz, K. A., Jakubowski, A. A., & Papanicolaou, G. (2010). The Changing Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) Bacteremia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(11), 1576–1581.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.008>
- Kirby, J. T., Fritsche, T. R., & Jones, R. N. (2006). *Influence of patient age on the frequency of occurrence and antimicrobial resistance patterns of isolates from hematology / oncology patients : Report from the Chemotherapy Alliance for Neutropenics and the Control of Emerging Resistance Program (North A*. 56, 75–82.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.06.004>
- Klastersky, J, Ameye, L., Maertens, J., Georgala, A., Muanza, F., Aoun, M., ... Paesmans, M. (2007). *Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012>
- Klastersky, Jean. (2004). *Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications*. 39(Suppl 1).
- Klastersky, Jean, & Paesmans, M. (2013). *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score : 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. 30, 1487–1495. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1758-y>

- Klastersky, Jean, Paesmans, M., Rubenstein, E. B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., ... Talcott, J. (2017). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, *18*(16), 3038–3051. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.16.3038>
- Kontoyiannis, D. P., Lewis, R. E., & Marr, K. (2009). The Burden of Bacterial and Viral Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *15*(1), 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.10.005>
- Kordevani, R., Keller, N., Tal, I., Marzel, A., Maor, Y., & Rahav, G. (2011). *Outcome of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections.*
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., ... Cheang, M. (2006). *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock**. *34*(6), 1589–1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
- Lee, J. H., Kim, S., Kim, S. K., Han, S. B., Lee, J. W., Lee, D., ... Kim, H. (2016). *Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children.* *48*(3), 181–189.
- Lucas, A. J., Candidate, P., Olin, J. L., & Coleman, M. D. (2018). *Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia.* *43*(4), 228–232.
- Marín, M., Gudiol, C., Ardanuy, C., Jimenez, L., Pérez, F. J., & Carratalà, J. (2015). Factors in influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. *Clinical Microbiology and Infection*, *21*(6), 583–590. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.029>
- Martínez, A. R., Pascual, I. P., & Rubio, E. M. (2018). Protocolo diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril. *Revista de La Educación Superior*, *12*(55), 3272–3276. <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.04.014>
- Massaro, K. S. R., Costa, S. F., Leone, C., & Chamone, D. A. F. (2007). *systemic infection markers in febrile neutropenic adults.* *8*, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-137>
- Mccavit, T. L., & Winick, N. (2012). *Time-to-Antibiotic Administration as a Quality of Care Measure in Children With Febrile Neutropenia : A Survey of Pediatric Oncology Centers.* (April 2011), 303–305. <https://doi.org/10.1002/pbc>
- Mical, P., M, V. D. W., Kremer, L., Fraser, A., & Leibovici, L. (2005). *Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Protocol).* (3).
- Morris, P. G., Hassan, T., McNamara, M., Hassan, A., Wiig, R., Grogan, L., ... Humphreys, H. (2008). Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia - A cause for concern. *Supportive Care in Cancer*, *16*(9), 1085–1088. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0398-5>
- Morrison, V. A. (2005). An Overview of the Management of Infection and Febrile Neutropenia in Patients with Cancer. *Supportive Cancer Therapy*, *2*(2), 88–94. <https://doi.org/10.3816/SCT.2005.n.002>
- Mun, A. (2009). *Analysis of 4758 Escherichia coli bacteraemia episodes : predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome.* (January), 568–574. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn514>

- Oliveira, A. L., de Souza, M., Carvalho-Dias, V. M. H., Ruiz, M. A., Silla, L., Tanaka, P. Y., ... Nucci, M. (2007). Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 39(12), 775–781. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705677>
- Ortega, M., Rovira, M., Filella, X., Martínez, J. A., Almela, M., Puig, J., ... Mensa, J. (2006). Prospective evaluation of procalcitonin in adults with non-neutropenic fever after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 37(5), 499–502. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705262>
- Osmani, A. H., Jabbar, A. A., & Gangwani, M. K. (2017). *Outcomes of High Risk Patients with Febrile Neutropenia at a Tertiary Care Center*. 18, 2741–2745. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2741>
- Posgrados, C. De. (2018). *UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO Andrés Orquera Carranco*.
- Puentes, G. A., & Quiroga, C. (2012). *Características demográficas, morbilidad y mortalidad de los pacientes adultos con neutropenia febril tratados con cefepima*. 29(3), 322–328.
- Ramphal, R. (2004). Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 39(s1), S25–S31. <https://doi.org/10.1086/383048>
- Report, E. (2003). *Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes ?* 337–341.
- Resistance, D. (2018). *Bacterial profile , antibiotic resistance pattern and associated factors among cancer patients at University of Gondar Hospital , Northwest*. 2169–2178.
- Schelenz, S., Giles, D., & Abdallah, S. (2012). Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Annals of Oncology*, 23(7), 1889–1893. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr520>
- Services, H., & Wilmot, J. P. (2005). *O ncologist*. 427–437.
- Swati, M., & Gita, N. (2010). *Microbial Etiology of Febrile Neutropenia*. 26(June), 49–55. <https://doi.org/10.1007/s12288-010-0029-z>
- Talcott, B. J. A., Whalen, A., Clark, J., Rieker, P. P., & Finberg, R. (2019). *Home Antibiotic Therapy for Low-Risk Cancer Patients With Fever and Neutropenia : A Pilot Study of 30 Patients Based on a Validated Prediction Rule*. 12(1), 107–114.
- Talcott, J. A., Siegel, R. D., Finberg, R., & Goldman, L. (1992). Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *Journal of Clinical Oncology*, 10(2), 316–322. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.2.316>
- Talcott, James A. (2011). The Medical Course of Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Archives of Internal Medicine*, 148(12), 2561. <https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380120031007>
- Taplitz, R. A., Kennedy, E. B., Bow, E. J., Crews, J., Gleason, C., Hawley, D. K., ... Flowers, C. R. (2018). Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(14), 1443–1453. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6211>
- Taylor, P., Sigurdardottir, K., Digranes, A., Harthug, S., Nesthus, I., Vie, W., & Langeland, N.

- (n.d.). *Scandinavian Journal of Infectious Diseases A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway : Microbiological findings and antimicrobial susceptibility*. (July 2015). <https://doi.org/10.1080/00365540510038497>
- The, E. T. O. (2011). *Etters to the*. 32–34. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.036640>
- Thursky, K. A., & Worth, L. J. (2015). Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(6), 505–513. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000202>
- Trecarichi, E. M., Tumbarello, M., Spanu, T., Caira, M., Fianchi, L., Chiusolo, P., ... Pagano, L. (2009). Incidence and clinical impact of extended- spectrum- b -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *Journal of Infection*, 58(4), 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.002>
- Tumbarello, M., Spanu, T., Sanguinetti, M., Citton, R., Montuori, E., Leone, F., ... Cauda, R. (2006). *Bloodstream Infections Caused by Risk Factors , Molecular Epidemiology , and Clinical Outcome*. 50(2), 498–504. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.2.498>
- Vandyk, A. D., Harrison, M. B., Macartney, G., Ross-white, A., & Stacey, D. (2012). *Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients : a systematic review*. 1589–1599. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1459-y>
- Vargas, A., & Estrada, J. (2003). *The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room*. 1368–1371. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1874-0>
- Villafuerte-gutierrez, P., Villalon, L., Losa, J. E., & Henriquez-camacho, C. (2014). *Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies : A Critical Review and Update*. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/986938>
- Weinstein, R. A., Gaynes, R., & Edwards, J. R. (2005). Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, 41(6), 848–854. <https://doi.org/10.1086/432803>
- Weinstock, D. M., Conlon, M., Iovino, C., Aubrey, T., Gudiol, C., Riedel, E., ... Zuccotti, G. (2007). Colonization, Bloodstream Infection, and Mortality Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13(5), 615–621. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.01.078>
- Williams, M. D., Braun, L. A., Cooper, L. M., Johnston, J., Weiss, R. V., Qualy, R. L., & Lindewirble, W. (2004). *Hospitalized cancer patients with severe sepsis : analysis of incidence , mortality , and associated costs of care*. 8(5). <https://doi.org/10.1186/cc2893>
- Wingard, J. R., Dick, J., Charache, P., & Sarali, R. (1986). *Antibiotic-Resistant Bacteria in Surveillance Stool Cultures of Patients with Prolonged Neutropenia*. 30(3), 435–439.
- Wisplinghoff, H., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2003). Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 36(9), 1103–1110. <https://doi.org/10.1086/374339>
- Zimmer, A. J., & Freifeld, A. G. (2019). Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice*, 15(1), 19–24. <https://doi.org/10.1200/jop.18.00269>

- Zirakzadeh, A., Gastineau, D. A., Mandrekar, J. N., Burke, J. P., Johnston, P. B., & Patel, R. (2008). *Vancomycin-resistant enterococcal colonization appears associated with increased mortality among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients*. (September 2007), 385–392. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705912>
- &NA; (2003). 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients With Cancer. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 11(3), 160–161. <https://doi.org/10.1097/00019048-200203000-00015>
- A, R. (2016). Febrile Neutropenia in Cancer Patient: Epidemiology, Microbiology, Pathophysiology and Management. *Journal of Cancer Prevention & Current Research*, 5(3). <https://doi.org/10.15406/jcpcr.2016.05.00165>
- Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., Dal, L., Donnelly, J. P., Kearney, N., ... Zielinski, C. (2010). 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte- colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*, 47(1), 8–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
- Ahn, S., Seon, Y., Jae, L., Lee, L., Soo, K., Sung, L., & Yoon, C. (2015). A new prognostic model for chemotherapy - induced febrile neutropenia. *International Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0853-0>
- Al-tawfiq, J. A., Hinedi, K., Khairallah, H., Saadeh, B., Abbasi, S., Noureen, M., ... Alkhatti, A. (2018). Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *Journal of Infection and Public Health*, 10–12. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.12.006>
- Alp, S., & Akova, M. (2013). *Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance*. 37–43. <https://doi.org/10.1177/2049936113475610>
- Amado, V. M., Pinho, G., Med, V., Queiroz, A., Carlos, A., & Amaral, K. (2011). *Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia : A pilot study*. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.05.034>
- Article, O. (2018). *Management of Febrile Neutropenia: A Description of Clinical and Microbiological Findings by Focusing on Risk Factors and Pitfalls*. <https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP>
- Aubron, C., Poirel, L., Fortineau, N., Nicolas, P., Collet, L., & Nordmann, P. (2005). Nosocomial Spread of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Expressing the Metallo- β -Lactamase VIM-2 in a Hematology Unit of a French Hospital . *Microbial Drug Resistance*, 11(3), 254–259. <https://doi.org/10.1089/mdr.2005.11.254>
- Averbuch, D., Orasch, C., Cordonnier, C., Livermore, D. M., Mikulska, M., Viscoli, C., ... Engelhard, D. (2011). European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4 th European Conference on Infections in Leukemia St or ti rra ta Fo un da tio n rra ta St or ti Fo un da tio. *Haematologica*, 98(12), 1826–1835. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091025.DE>
- Bow, E. J. (2005). Management of the febrile neutropenic cancer patient : lessons from 40 years of study. *Clinical Microbiology and Infection Supplement*, 11, 24–29. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01240.x>
- Buchheidt, D., Böhme, A., Cornely, O. A., & Fätkenheuer, G. (2003). *Diagnosis and treatment*

- of documented infections in neutropenic patients Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO).* 82, 127–132. <https://doi.org/10.1007/s00277-003-0766-2>
- Carmona-bayonas, A., Jiménez-fonseca, P., Echaburu, J. V., Antonio, M., Font, C., Biosca, M., ... Sevillano, E. (2015). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia : Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study.* <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347>
- Carmona-bayonas, A., Jiménez-fonseca, P., Echaburu, J. V., Antonio, M., Font, C., Castro, E. M. De, ... Sevillano, E. (2019). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia : Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study.* 33(5). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347>
- Carmona Bayonas, A., Herrero Martínez, J. A., Martínez García, J., Marín Vera, M., Heras González, M. D. las, & Navarrete Montoya, A. (2010). Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología (Barcelona)*, 29(5). <https://doi.org/10.4321/s0378-48352006000500004>
- Carnino, L., Betteto, S., & Loiacono, M. (2010). *Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia.* 611–615. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0699-9>
- Carpeño, J. D. E. C., Gascón-vilaplana, P., Maria, A. N. A., Fernández, C., Torres, A. A., López, R. L., ... Sureda, B. M. (2015). *Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospitals : PINNACLE study.* 725–729. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.524>
- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., ... Hopkins, S. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Cattaneo, C., Quaresmini, G., Casari, S., Capucci, M. A., Micheletti, M., Borlenghi, E., ... Rossi, G. (2008). Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: Results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(3), 721–728. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm514>
- Chan, M., Chiu, S., Hsueh, P., Wang, N., & Wang, C. (2014). *Risk Factors for Healthcare-Associated Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Infections : A Case-Control Study.* 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085973>
- Chong, Y., Yakushiji, H., Ito, Y., & Kamimura, T. (2011). International Journal of Infectious Diseases Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *International Journal of Infectious Diseases*, 15(4), e277–e281. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.12.010>
- Crawford, J., Becker, P. S., Armitage, J. O., Blayney, D. W., Chavez, J., Curtin, P., ... Pluchino, L. (2017). *Myeloid Growth Factors , Clinical Practice Guidelines in Oncology.* (12), 1520–

1541. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0175>
- Culos, K. A., Cannon, J. P., & Grim, S. A. (2013). Alternative agents to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *American Journal of Therapeutics*, 20(2), 200–212. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31821109ec>
- Dale, D. C., Crawford, J., Cosler, L. E., Ph, D., Lyman, G. H., & Carolina, N. (2006). *Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients*. (March), 2258–2266. <https://doi.org/10.1002/cncr.21847>
- de Naurois, J., Novitzky-Basso, I., Gill, M. J., Marti, F. M., Cullen, M. H., & Roila, F. (2010). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 21(SUPPL. 5), 252–256. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq196>
- Demirel, A., Tabak, F., Ar, M. C., Mete, B., Öngören, Ş., & Yemişen, M. (2014). *Secondary Infections in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies : More Than Another Febrile Neutropenic Episode*. 243–250. <https://doi.org/10.4274/tjh.2013.0422>
- Dettenkofer, M., Ebner, W., Bertz, H., Babikir, R., Finke, J., Frank, U., ... Daschner, F. D. (2003). Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 31(9), 795–801. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703920>
- Duarte, R. (2010). *Bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli (ESBL-EC) in cancer patients : clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome*. (December 2009), 333–341. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp411>
- Dubberke, E. R., Hollands, J. M., Georgantopoulos, P., Augustin, K., Dipersio, J. F., & Mundy, L. M. (2006). *Vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections on a hematopoietic stem cell transplant unit : are the sick getting sicker ?* (April), 813–819. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705530>
- Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., & Wingard, J. R. (2011). *NIH Public Access*. 15(10), 1143–1238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>
- Ferrer, R., Martin-loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., ... Levy, M. M. (1931). *Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program**. 1749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>
- Flowers, C. R., Seidenfeld, J., Bow, E. J., Karten, C., Gleason, C., Hawley, D. K., ... Ramsey, S. D. (2019). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. 31(6). <https://doi.org/10.1200/JOP.2012.000815>
- For, R., & Hand, T. H. E. (2010). *Recomendaciones para la higiene de manos*. 16(2), 63–68.
- Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., ... Wingard, J. R. (2011). *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America*. 52. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
- Gayol, M. D. C., Font, A., Casas, I., Estrada, O., Domínguez, M. J., & Pedro-Botet, M. L. (2009). Utilidad de la escala de MASCC en el tratamiento de la neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con neoplasia sólida. *Medicina Clinica*, 133(8), 296–299. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.12.022>

- Gudiol, C., Tubau, F., Calatayud, L., Garcia-Vidal, C., Ciscal, M., Sánchez-Ortega, I., ... Carratalà, J. (2011). Bacteraemia due to multidrug-resistant gram-negative bacilli in cancer patients: Risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(3), 657–663. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq494>
- Gudiol, Carlota, & Carratala, J. (2014). *Antibiotic resistance in cancer patients*. 12(8), 1003–1016.
- Gustinetti, G., & Mikulska, M. (2016). Bloodstream infections in neutropenic cancer patients : A practical update clinical breakpoints recommended by the European (EUCAST), the Clinical and Laboratory Standards Insti-. *Virulence*, 7(3), 280–297. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>
- Hakki, M., Limaye, A. P., Kim, H. W., Kirby, K. A., Corey, L., & Boeckh, M. (2007). Invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections: High rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 39(11), 687–693. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705653>
- Halfdanarson, T. R., Hogan, W. J., & Madsen, B. E. (2017). Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(4), 609–641. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.008>
- Holmes, A. H., Moore, L. S. P., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P. J., & Piddock, L. J. V. (2015). *Antimicrobials : access and sustainable effectiveness 2 Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance*. 6736(15). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
- Jime, P., Carmona-bayonas, A., Garci, I. M., Marcos, R., Antonio, M., Font, C., ... Sa, F. (2016). A nomogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia. (March), 1191–1198. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.118>
- Kamboj, M., Chung, D., Seo, S. K., Pamer, E. G., Sepkowitz, K. A., Jakubowski, A. A., & Papanicolaou, G. (2010). The Changing Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) Bacteremia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(11), 1576–1581. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.008>
- Kirby, J. T., Fritsche, T. R., & Jones, R. N. (2006). *Influence of patient age on the frequency of occurrence and antimicrobial resistance patterns of isolates from hematology / oncology patients : Report from the Chemotherapy Alliance for Neutropenics and the Control of Emerging Resistance Program (North A. 56, 75–82*. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.06.004>
- Klastersky, J., Ameye, L., Maertens, J., Georgala, A., Muanza, F., Aoun, M., ... Paesmans, M. (2007). *Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012>
- Klastersky, Jean. (2004). *Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications*. 39(Suppl 1).
- Klastersky, Jean, & Paesmans, M. (2013). *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score : 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. 30, 1487–1495. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1758-y>
- Klastersky, Jean, Paesmans, M., Rubenstein, E. B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., ... Talcott, J. (2017). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A

- Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 18(16), 3038–3051.
<https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.16.3038>
- Kontoyiannis, D. P., Lewis, R. E., & Marr, K. (2009). The Burden of Bacterial and Viral Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(1), 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.10.005>
- Kordevani, R., Keller, N., Tal, I., Marzel, A., Maor, Y., & Rahav, G. (2011). *Outcome of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections.*
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., ... Cheang, M. (2006). *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock**. 34(6), 1589–1596.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
- Lee, J. H., Kim, S., Kim, S. K., Han, S. B., Lee, J. W., Lee, D., ... Kim, H. (2016). *Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children.* 48(3), 181–189.
- Lucas, A. J., Candidate, P., Olin, J. L., & Coleman, M. D. (2018). *Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia.* 43(4), 228–232.
- Marín, M., Gudiol, C., Ardanuy, C., Jimenez, L., Pérez, F. J., & Carratalà, J. (2015). Factors in influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(6), 583–590.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.029>
- Martínez, A. R., Pascual, I. P., & Rubio, E. M. (2018). Protocolo diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril. *Revista de La Educación Superior*, 12(55), 3272–3276.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2018.04.014>
- Massaro, K. S. R., Costa, S. F., Leone, C., & Chamone, D. A. F. (2007). *systemic infection markers in febrile neutropenic adults.* 8, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-137>
- Mccavit, T. L., & Winick, N. (2012). *Time-to-Antibiotic Administration as a Quality of Care Measure in Children With Febrile Neutropenia : A Survey of Pediatric Oncology Centers.* (April 2011), 303–305. <https://doi.org/10.1002/pbc>
- Mical, P., M, V. D. W., Kremer, L., Fraser, A., & Leibovici, L. (2005). *Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Protocol).* (3).
- Morris, P. G., Hassan, T., McNamara, M., Hassan, A., Wiig, R., Grogan, L., ... Humphreys, H. (2008). Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia - A cause for concern. *Supportive Care in Cancer*, 16(9), 1085–1088.
<https://doi.org/10.1007/s00520-007-0398-5>
- Morrison, V. A. (2005). An Overview of the Management of Infection and Febrile Neutropenia in Patients with Cancer. *Supportive Cancer Therapy*, 2(2), 88–94.
<https://doi.org/10.3816/SCT.2005.n.002>
- Mun, A. (2009). *Analysis of 4758 Escherichia coli bacteraemia episodes : predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome.* (January), 568–574. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn514>
- Oliveira, A. L., de Souza, M., Carvalho-Dias, V. M. H., Ruiz, M. A., Silla, L., Tanaka, P. Y., ... Nucci, M. (2007). Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-

- resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 39(12), 775–781. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705677>
- Ortega, M., Rovira, M., Filella, X., Martínez, J. A., Almela, M., Puig, J., ... Mensa, J. (2006). Prospective evaluation of procalcitonin in adults with non-neutropenic fever after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 37(5), 499–502. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705262>
- Osmani, A. H., Jabbar, A. A., & Gangwani, M. K. (2017). *Outcomes of High Risk Patients with Febrile Neutropenia at a Tertiary Care Center*. 18, 2741–2745. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2741>
- Posgradós, C. De. (2018). *UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO Andrés Orquera Carranco*.
- Puentes, G. A., & Quiroga, C. (2012). *Características demográficas, morbilidad y mortalidad de los pacientes adultos con neutropenia febril tratados con cefepima*. 29(3), 322–328.
- Ramphal, R. (2004). Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 39(s1), S25–S31. <https://doi.org/10.1086/383048>
- Report, E. (2003). *Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes ?* 337–341.
- Resistance, D. (2018). *Bacterial profile , antibiotic resistance pattern and associated factors among cancer patients at University of Gondar Hospital , Northwest*. 2169–2178.
- Schelenz, S., Giles, D., & Abdallah, S. (2012). Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Annals of Oncology*, 23(7), 1889–1893. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr520>
- Services, H., & Wilmot, J. P. (2005). *O ncologist*. 427–437.
- Swati, M., & Gita, N. (2010). *Microbial Etiology of Febrile Neutropenia*. 26(June), 49–55. <https://doi.org/10.1007/s12288-010-0029-z>
- Talcott, B. J. A., Whalen, A., Clark, J., Rieker, P. P., & Finberg, R. (2019). *Home Antibiotic Therapy for Low-Risk Cancer Patients With Fever and Neutropenia : A Pilot Study of 30 Patients Based on a Validated Prediction Rule*. 12(1), 107–114.
- Talcott, J. A., Siegel, R. D., Finberg, R., & Goldman, L. (1992). Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *Journal of Clinical Oncology*, 10(2), 316–322. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.2.316>
- Talcott, James A. (2011). The Medical Course of Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Archives of Internal Medicine*, 148(12), 2561. <https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380120031007>
- Taplitz, R. A., Kennedy, E. B., Bow, E. J., Crews, J., Gleason, C., Hawley, D. K., ... Flowers, C. R. (2018). Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(14), 1443–1453. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6211>
- Taylor, P., Sigurdardottir, K., Digranes, A., Harthug, S., Nesthus, I., Vie, W., & Langeland, N. (n.d.). *Scandinavian Journal of Infectious Diseases A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway : Microbiological findings and antimicrobial susceptibility*.

- (July 2015). <https://doi.org/10.1080/00365540510038497>
- The, E. T. O. (2011). *Etters to the*. 32–34. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.036640>
- Thursky, K. A., & Worth, L. J. (2015). Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(6), 505–513. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000202>
- Trecarichi, E. M., Tumbarello, M., Spanu, T., Caira, M., Fianchi, L., Chiusolo, P., ... Pagano, L. (2009). Incidence and clinical impact of extended- spectrum- b -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *Journal of Infection*, 58(4), 299–307. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.002>
- Tumbarello, M., Spanu, T., Sanguinetti, M., Citton, R., Montuori, E., Leone, F., ... Cauda, R. (2006). *Bloodstream Infections Caused by Risk Factors , Molecular Epidemiology , and Clinical Outcome*. 50(2), 498–504. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.2.498>
- Vandyk, A. D., Harrison, M. B., Macartney, G., Ross-white, A., & Stacey, D. (2012). *Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients : a systematic review*. 1589–1599. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1459-y>
- Vargas, A., & Estrada, J. (2003). *The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room*. 1368–1371. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1874-0>
- Villafuerte-gutierrez, P., Villalon, L., Losa, J. E., & Henriquez-camacho, C. (2014). *Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies : A Critical Review and Update*. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/986938>
- Weinstein, R. A., Gaynes, R., & Edwards, J. R. (2005). Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, 41(6), 848–854. <https://doi.org/10.1086/432803>
- Weinstock, D. M., Conlon, M., Iovino, C., Aubrey, T., Gudiol, C., Riedel, E., ... Zuccotti, G. (2007). Colonization, Bloodstream Infection, and Mortality Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13(5), 615–621. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.01.078>
- Williams, M. D., Braun, L. A., Cooper, L. M., Johnston, J., Weiss, R. V, Qualy, R. L., & Lindewirble, W. (2004). *Hospitalized cancer patients with severe sepsis : analysis of incidence , mortality , and associated costs of care*. 8(5). <https://doi.org/10.1186/cc2893>
- Wingard, J. R., Dick, J., Charache, P., & Sarali, R. (1986). *Antibiotic-Resistant Bacteria in Surveillance Stool Cultures of Patients with Prolonged Neutropenia*. 30(3), 435–439.
- Wisplinghoff, H., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2003). Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 36(9), 1103–1110. <https://doi.org/10.1086/374339>
- Zimmer, A. J., & Freifeld, A. G. (2019). Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice*, 15(1), 19–24. <https://doi.org/10.1200/jop.18.00269>
- Zirakzadeh, A., Gastineau, D. A., Mandrekar, J. N., Burke, J. P., Johnston, P. B., & Patel, R. (2008). *Vancomycin-resistant enterococcal colonization appears associated with*

increased mortality among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.
(September 2007), 385–392. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705912>