

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PREVIO LA  
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**TÍTULO:**

MORTALIDAD A 30 DÍAS ASOCIADO A BACTERIEMIAS EN LOS  
PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS, ENTRE NOVIEMBRE 2016 Y  
NOVIEMBRE 2018, EN HOSPITAL “SOLCA NÚCLEO QUITO”. QUITO,  
ECUADOR

**AUTOR:**

Md. Roberto González Castellanos

**DIRECTORA DE TESIS:**

Dra. Jennifer Tricallotis Guerra

**METODÓLOGO:**

Dr. Álvaro Villacrés López

**QUITO, 2020**

## **DEDICATORIA**

*A mis padres y hermana por el apoyo incondicional, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mí.*

*A todas las personas que llegue a conocer en esta formación médica, a los amigos que encontré que hicieron disfrutar este posgrado, a los médicos tratantes y maestros que nos guiaron, nos enseñaron y nos edificaron como especialistas, a cada uno de las casas de salud que nos abrieron sus puertas para formarnos.*

*Alahna Oviedo por el apoyo durante todo este tiempo.*

*A Dios, por la vocación de servicio.*

## TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	ii
Tabla de contenidos .....	iii
Lista de tablas.....	viii
Lista de gráficas.....	ix
Glosario de términos.....	xii
Resumen.....	xiii
Abstract.....	xiv
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>1</b>
1. Introducción.....	1
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>5</b>
2.1 Inmunidad En El Paciente Con Cáncer.....	5
2.2 Determinantes Demográficos En La Mortalidad En Paciente Oncológico.....	8
2.3 Cáncer, Una Perspectiva Actual.....	11
2.4 Fiebre, Como Interpretarla.....	12
2.4.1 Fiebre, hipertermia e hiperpirexia.....	12
2.4.2 Fiebre en paciente oncológico.....	14
2.4.3 Neutropenia febril.....	16
2.5 Leucocitos, Neutrófilos.....	18
2.6 Escalas De Valoración Pronostica En Neutropenia.....	19
2.6.1 Escala De Mascc (Multinational Association Of Supportive Care In Cancer).....	19
2.6.2 Escala De Cisne (Clinical Index Of Stable Febrile Neutropenia).....	20

2.7 Nutrición Y Cáncer.....	22
2.8 Bacteriemia.....	25
2.8.1 Origen De Bacteriemia.....	27
2.8.2 Puerta De Entrada De Bacteriemia.....	28
2.8.3 El Rol Del Cultivo En La Bacteriemia.....	30
2.8.4 Bacterias.....	30
2.9 Índice De Severidad De Bacteriemia (Score De Pitt).....	32
2.10 Los Reactantes De Fase Aguda En El Paciente Oncológico.....	33
2.10.1 Proteína C Reactiva.....	33
2.10.2 La Procalcitonina.....	34
2.11 Comorbilidades.....	35
2.11.1 Diabetes Mellitus.....	35
2.11.2 Insuficiencia Renal Crónica.....	36
2.11.3 Otros Factores De Riesgo.....	37
2.11.4 Días De Hospitalización.....	37
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>38</b>
3. Materiales Y Métodos.....	38
3.1 Justificación.....	38
3.2 Problema De Investigación.....	39
3.3 Pregunta De Investigación.....	39
3.4 Objetivos De La Investigación.....	40
3.4.1 Objetivo General.....	40

3.4.2	Objetivos Específicos.....	40
3.5	Hipótesis Del Estudio.....	40
3.6	Metodología.....	41
3.6.1	Tipo De Estudio Y Diseño General.....	41
3.6.2	Universo De Estudio.....	41
3.6.3	Muestra De Estudio.....	41
3.6.4	Criterios De Inclusión Y Exclusión.....	41
3.6.5	Matriz De Variables.....	42
3.7	Aspectos Bioéticos.....	50
<b>CAPITULO IV.....</b>		<b>51</b>
4.	Resultados Y Análisis.....	51
4.1	Caracterización de los pacientes investigados.....	51
4.2	Distribución de la población acorde a sexo.....	52
4.3	Distribución de edad en la población estudiada.....	53
4.4	Categorización de pacientes según IMC.....	55
4.5	Distribución de comorbilidades presentes en la población estudiada.....	56
4.6	Características de los 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	57
4.7	Distribución de frecuencia de tipo de neoplasia en relación a sexo.....	58
4.8	Distribución de frecuencia de índice de severidad de bacteriemia de PITT.....	59
4.9	Distribución de frecuencia puerta de entrada de bacteriemia en relación a tipo de neoplasia.....	60

4.10	Distribución de frecuencia puerta de entrada de bacteriemia en relación al origen de la bacteriemia.....	61
4.11	Características de laboratorio en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito.....	62
4.12	Distribución de frecuencia de valores de albumina.....	63
4.13	Distribución de frecuencia de valores de leucocitos y neutrófilos.....	64
4.14	Distribución de mortalidad, en relación al índice de severidad de neutropenia febril en paciente con neoplasia hematológica, MASCC.....	65
4.15	Distribución de mortalidad en relación índice de severidad de neutropenia febril en paciente con neoplasia sólida, CISNE.....	67
4.16	Distribución frecuencia de mortalidad en 220 pacientes con bacteriemia.....	68
4.17	Distribución frecuencia bacterias aisladas en cultivos, tiempo de entrega de hemocultivos en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. ....	69
4.18	Antibióticos empíricos usados en los pacientes con bacteriemia y modificación de tratamiento con resultado de cultivos.....	71
4.19	Distribución frecuencia de mortalidad a 30 días, en relación al tipo de neoplasia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.....	74
4.20	Distribución frecuencia de mortalidad en relación a neoplasia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	75
4.21	Distribución de mortalidad en relación a puerta de entrada de bacteriemia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-201.....	76

4.22	Distribución de índice de bacteriemia de PITT en relación a mortalidad a 30 días en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.....	77
4.23	Distribución de origen de bacteriemia en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.....	78
4.24	Distribución de albúmina en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.....	79
4.25	Distribución de leucocitos en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.....	80
4.26	Distribución de neutrófilos en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.....	81
4.27	Distribución de procalcitonina en relación a mortalidad a 30 días en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. ....	82
<b>CAPÍTULO V.....</b>		<b>83</b>
5.	Discusión.....	83
<b>CAPITULO VI.....</b>		<b>90</b>
6.	Conclusiones.....	90
<b>CAPITULO VII.....</b>		<b>92</b>
7.	Recomendaciones.....	92
<b>CAPITULO VIII.....</b>		<b>94</b>
8.	Referencias Bibliográficas.....	94

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Rangos de temperatura corporal dependiendo de la zona de medida.....	14
<b>Tabla 2.</b> Criterios de Friedman para definir una bacteriemia de origen Nosocomial.....	28
<b>Tabla 3.</b> Interpretación de resultados de Procalcitonina.....	34
<b>Tabla 4.</b> Matriz de variables.....	42
<b>Tabla 5.</b> Características clínicas de pacientes del estudio.....	51
<b>Tabla 6.</b> Características clínicas de pacientes del estudio.....	57
<b>Tabla 7.</b> Características de hallazgos en laboratorio.....	62

## LISTA DE GRÁFICAS

<b>Gráfico 1.</b> Comparación según el sexo de los eventos fatales en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	53
<b>Gráfico 2.</b> Distribución de edad en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018. ....	54
<b>Gráfica 3.</b> Distribución de frecuencia de IMC en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018. ....	55
<b>Gráfica 4.</b> Distribución frecuencia de comorbilidades en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	56
<b>Gráfico 5.</b> Distribución de frecuencia de tipo de neoplasia en relación a sexo en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	58
<b>Gráfico 6.</b> Distribución de frecuencia de índice de severidad de bacteriemia de PITT en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	59
<b>Gráfico 7.</b> Distribución de frecuencia puerta de entrada de bacteriemia en relación a tipo de neoplasia en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	60
<b>Gráfico 8.</b> Distribución de frecuencia puerta de entrada de bacteriemia en relación al origen de la bacteriemia en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	61

<b>Gráfico 9.</b> Distribución de frecuencia de valores de albumina en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	63
<b>Gráfico 10.</b> Distribución de frecuencia de valores de leucocitos y neutrófilos en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	64
<b>Gráfico 11.</b> Distribución de frecuencia de valores de leucocitos y neutrófilos en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	65
<b>Gráfico 12.</b> Distribución de mortalidad en relación índice de severidad de neutropenia febril en paciente con neoplasia hematológica, MASCC.....	66
<b>Gráfico 13.</b> Distribución de mortalidad en relación índice de severidad de neutropenia febril en paciente con neoplasia sólida, CISNE.....	67
<b>Gráfico 14.</b> Distribución frecuencia de mortalidad en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.....	68
<b>Gráfico 15.</b> Distribución frecuencia bacterias aisladas en cultivos en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. SOLCA Quito 2016-2018.....	69
<b>Gráfico 16.</b> Distribución frecuencia de tiempo de entrega de hemocultivos en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	70
<b>Gráfico 17.</b> Distribución frecuencia de uso de antibiótico empírico en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	71

<b>Gráfico 18.</b> Distribución frecuencia de modificación de tratamiento antibiótico en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	72
<b>Gráfico 19.</b> Distribución frecuencia de modificación de tratamiento antibiótico en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	73
<b>Gráfico 20.</b> Distribución frecuencia de mortalidad en relación al tipo de neoplasia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	74
<b>Gráfico 21.</b> Distribución frecuencia de mortalidad en relación a neoplasia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	75
<b>Gráfico 22.</b> Distribución de mortalidad en relación a puerta de entrada de bacteriemia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	76
<b>Gráfico 23.</b> Distribución de índice de bacteriemia de PITT en relación a mortalidad a 30 días, en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	77
<b>Gráfico 24.</b> Distribución de origen de bacteriemia en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	78
<b>Gráfico 25.</b> Distribución de albúmina en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	79
<b>Gráfico 26.</b> Distribución de leucocitos en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	80
<b>Gráfico 27.</b> Distribución de neutrófilos en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....	81

**Gráfico 28.** Distribución de procalcitonina en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.....82

## **GLOSARIO DE PALABRAS**

NK Células Natural Killer

TAA Antígeno Asociado Al Tumor

TCR Receptor Célula T

HCM Complejo Mayor De Histocompatibilidad

IL Interleucina

INEC Instituto Nacional De Estadísticas Y Censos

NF Neutropenia Febril

CVC Catéter Venoso Central

G- CSF Factor Estimulador De Colonia De Granulocitos

ASCO Asociación Americana De Oncología Clínica

IDSA Asociación Americana De Enfermedades Infecciosas

OMS Organización Mundial De La Salud

ESPN Sociedad Europea De Nutrición Clínica Y Metabolismo

IMC Índice De Masa Corporal

CDC Centro De Control De Enfermedades

PCR Proteína C Reactiva

PCT Procalcitonina

TNF Factor De Necrosis Tumoral

ADN Ácido Desoxiribonucleico

ERC Enfermedad Renal Crónica

## RESUMEN

El cáncer es al momento la sexta causa de muerte en el mundo, y una de las causas que aumentan su mortalidad es la bacteriemia, que tiene una prevalencia variable en relación al origen de la misma. La incidencia de bacteriemia ha ido en aumento se estima que la infección por bacteriemia y fungemia se encuentra entre 3 y 28 episodios por 1.000 ingresos hospitalarios; gatillada probablemente por el envejecimiento de la población, uso de antibióticos de amplio espectro, el incremento de procedimientos invasivos, tratamientos inmunosupresores y quimioterapia. **Tipo de estudio:** Se trata de un estudio de epidemiológico, analítico, observacional de tipo longitudinal **Muestra:** Se tomó 220 pacientes con diagnóstico de bacteriemia en paciente oncológico ingresados en el hospital SOLCA QUITO, durante un periodo de 2 años desde noviembre 2016 y noviembre 2018, que cumplieron los criterios de inclusión. **Resultados:** en el periodo de estudio se identificaron 220 pacientes con hemocultivos positivos el 55% de las bacteriemias fueron en mujeres, la media de la edad fue de 52 años (DE 19, rango 18 -82), presentaron enfermedad cardiovascular el 64 %, endocrino metabólicas 54 %, y respiratorias el 23 %. El 64.5 % fue de origen nosocomial. El 30.91 % de los pacientes con bacteriemia falleció a los 30 días de ingreso. **Conclusiones:** Los pacientes oncológicos con bacteriemia tienen una mayor mortalidad si presentan una hipoalbuminemia severa menor a 2 mg/dl, Las comorbilidades cardiovasculares se presentan con más frecuencia a pacientes oncológicos con neoplasias seguidas de las endocrino metabólicas, El índice de PITT es útil para validación la severidad de bacteriemia al momento de ingreso del paciente febril con sospecha de infección en paciente oncológico. **Palabras Clave:** Neoplasia, PITT, MASCC, CISNE

## ABSTRACT

Cancer is currently the sixth leading cause of death in the world, and one of the causes that increase its mortality is bacteremia, which has a variable prevalence in relation to its origin. The incidence of bacteremia has been increasing. It is estimated that bacteremia and fungemia infection is between 3 and 28 episodes per 1,000 hospital admissions. Probably triggered by the aging of the population, the use of broad-spectrum antibiotics, the increase in invasive procedures, immunosuppressive treatments and chemotherapy. **Type of study:** This is an epidemiological, analytical, observational longitudinal study **Sample:** 220 patients with a diagnosis of bacteremia were taken, in an oncological patient admitted to hospital SOLCA in Quito, during a period of 2 years from November 2016 and November 2018, who met the inclusion criteria. **Results:** in the study period, 220 patients with positive blood cultures were identified, 55% of bacteremia were in women, the mean age was 52 years (SD 19, range 18 - 82), and 64% had cardiovascular disease, endocrine metabolic 54% and respiratory 23%. 64.5% were of nosocomial origin. 30.91% of the patients with bacteremia died 30 days after admission. **Conclusions:** Cancer patients with bacteremia have a higher mortality if they have severe hypoalbuminemia less than 2 mg / dl, Cardiovascular comorbidities are more frequent in cancer patients with neoplasms followed by metabolic endocrine, The PITT index is useful for validation the severity of bacteremia at the time of admission of the febrile patient with suspected infection in an oncological patient. The CISNE and MASCC scales were useful in determining the probability of complications in patients with neutropenia for both solid and hematologic malignancies. And it manages to predict short-term mortality **Keywords:** Neoplasia, PITT, MASCC, CISNE.

# CAPÍTULO I

## 1. INTRODUCCIÓN.

El cáncer es al momento la sexta causa de muerte en el mundo; según la OMS en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones a nivel mundial y en 2018, fueron diagnosticados 1'735.350 casos nuevos de cáncer de los cuales 609.640 personas murieron en ese mismo año por esta enfermedad. Y se estima que el 70% de las muertes asociadas a esta patología se registran en países de ingresos medios y bajos. (Ribatti, 2017)

Un tercio de las muertes asociadas al cáncer se debe a factores de riesgo cardiovascular y dietético como: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol. Así como enfermedades derivadas de ellas: falla cardíaca, insuficiencia renal, diabetes entre otras. (Kim, Lim, & Moon, 2018)

A pesar del incremento en el número de casos nuevos de neoplasias por año, existe un aumento en la esperanza de vida en el grupo de los pacientes oncohematológicos y este se produce por la combinación de diferentes medidas terapéuticas entre las que cabe destacar:

- La administración de quimioterapias e inmunoterapias más efectivas,

- Las transfusiones de hemocomponentes (y su disponibilidad en la mayor parte de países),
- El uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos,
- La disponibilidad de catéteres intravasculares de larga duración,
- El progreso de las técnicas de diagnóstico que permite terapias dirigidas en países de mayores recursos.

Sin embargo, los períodos de inmunosupresión convierten a las infecciones, en una de las complicaciones más frecuentes y con resultados potencialmente devastadores. Las medidas de prevención como el lavado de manos, medidas de higiene hospitalaria y en casas de cuidado prolongado, el uso racional de antibióticos, entre otras, han sido inicialmente justificadas para prevenir complicaciones en la población general, pero se pueden extrapolar y utilizar en el paciente oncohematológico.

En el estudio mortalidad y costos asociados a neutropenia febril en adultos con cáncer de la Sociedad Americana de Cáncer publicado en el 2005, la mortalidad hospitalaria general fue del 9,5% en pacientes sin mayores comorbilidades. Mientras que la mortalidad asociada a la presencia de una comorbilidad mayor (HTA, DM, IC, IRC) fue de 10.3% y la presencia de más de 1 comorbilidad mayor, aumento el riesgo hasta 21.4% de mortalidad.

La duración media de la estancia hospitalaria fue de 11,5 días, y el costo promedio fue de \$ 19,110 USD por episodio de neutropenia febril.(Kuderer, Dale, Crawford, Cosler, & Lyman, 2006)

Bacteriemia se denomina a la presencia de bacterias en tejido sanguíneo. Que por concepto es estéril. Por lo que su detección es indicativa de infección. Esta puede producirse de forma espontánea, por la infección de tejidos, por el uso de sondas o catéteres, después de procedimientos quirúrgicos, digestivos o la presencia de una herida.

Es importante determinar que para la definición de bacteriemia no se requiere un cuadro clínico florido y este no debe ser confundido con el de sepsis. A la coexistencia de sepsis y bacteriemia se la denomina septicemia.

La mortalidad de la bacteriemia adquirida en la comunidad varía entre el 11-16%. La gravedad de la situación clínica al diagnóstico es el factor pronóstico más importante. La mortalidad de los pacientes con sepsis es del 4%, mientras que con sepsis grave y con shock séptico es del 32% y 78% respectivamente. La diabetes mellitus (DM), falla cardiaca (IC) y la falla renal crónica (IRC) son un factor independiente de mal pronóstico.

Se ha descrito ampliamente el espectro bacteriano en pacientes con tratamiento quimioterápico, en neutropénicos febriles y en pacientes no neutropénicos. El tipo de bacterias responsables ha variado considerablemente a lo largo del tiempo sin embargo el espectro de infecciones ha seleccionado a las bacterias gram negativas, sobre todo multirresistentes como los principales agentes infecciosos hospitalarios.

En Ecuador no existe una estadística específica sobre la bacteriemia, y la relación con la mortalidad a corto plazo en paciente oncológico. A pesar las campañas de sobreviviendo a sepsis que garantizan una intervención temprana con antimicrobianos, la reanimación con líquidos, y el ingreso temprano a unidades de cuidados intensivos (UCI), la mortalidad sigue siendo elevada, superior al 30%. Esto puede explicarse, en parte, por la coexistencia de trastornos crónicos. Y la creciente tasa de resistencia a los antimicrobianos que complican su manejo. (Lee et al., 2016)

Conociendo que el cáncer independiente de su estirpe se asocia a alteraciones en la inmunidad se busca identificar su relación directa con varias patologías acompañantes y factores de riesgo así lograremos valorar mortalidad que tendría a los 5y 30 días.

## CAPÍTULO II

### 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 2.1 INMUNIDAD EN EL PACIENTE CON CÁNCER.

La hipótesis formulada por Paul Ehrlich en 1909, sobre como el sistema inmune podría evitar que las células malignas proliferen y se conviertan en tumores, fue la primera vez que se tomó en cuenta a la teoría de la inmno-regulación. (Block, Boyd, Gonzalez, & Vojdani, 2002) Y varios años más tarde, se sugirió la existencia de un mecanismo de vigilancia inmunológica contra las células tumorales. Lewis Thomas explicó que el sistema inmune reconoce tumores de reciente aparición a través de la expresión de antígenos específicos de superficie en células tumorales y éste los elimina. (Jacobó Velázquez, pe Huerta López, & ia Cravioto Quintana, 2017)(Ribatti, 2017)

Es así que la inmunovigilancia es la capacidad del sistema inmune para detectar y eliminar células en cualquiera de las múltiples etapas del proceso de oncogénesis.

Una vez comprendido este concepto sabemos que el sistema inmune es capaz de intervenir en el crecimiento y modular la inmunogenicidad de las células neoplásicas. (Finn, 2012)

Esta inmunoeedición puede favorecer el crecimiento de tumores con una menor respuesta, pues escapan al reconocimiento en pacientes con sistema inmunológico funcional.

Existen varios estudios que analizan las interacciones entre el sistema inmunológico y el cáncer, estos revelan que tanto el sistema inmune innato y adquirido participa en el reconocimiento y control de tumores mediante varios mecanismos. (Griffith, Sokol, & Luster, 2014)

El sistema inmunológico es capaz de identificar proteínas con mutaciones provenientes de protooncogenes y oncogenes de células “sanas”; sin embargo, se ha observado que la progresión de los tumores ocasiona una supresión inmune importante, disminuyendo la respuesta antitumoral efectiva o elimina la misma. (Jacobó Velázquez et al., 2017)(Bindea, Mlecnik, Angell, & Galon, 2014)

Dentro de la respuesta celular. Las células NK, mastocitos, linfocitos citotóxicos, células dendríticas, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, se encuentran entre las principales células efectoras, que atacan a las células tumorales. (Prieto Martn et al., 2005) Es importante indicar que las células NK, células dendríticas, mastocitos y macrófagos son la primera línea contra células dañadas y células tumorales, a través de interacciones estrechas con células del sistema inmune adaptativo. (Vesely, Kershaw, Schreiber, & Smyth, 2011)

Dentro del estudio de la respuesta del sistema inmune adaptativo conocemos que las células tumorales expresan antígenos de superficie TAA (Tumor Associated Antigens), estos pueden ser reconocidos a través de una célula presentadora de antígenos y activación de los linfocitos T mediante sus receptores TCR y activar el complejo mayor de histocompatibilidad

en el contexto del HMC de tipo 1 y 2. Los TAA pueden ser procesados tanto por vía endógena como por la vía exógena. (Vesely et al., 2011)(Sánchez-Paulete et al., 2017)

En la vía endógena, las células tumorales degradan constantemente a las proteínas en fragmentos de péptidos que son transportados a la superficie para la presentación a las células T CD8+ citotóxicas mediante el HMC-1. En la vía exógena, las células presentadoras de antígenos procesan proteínas celulares, que posteriormente serán liberadas, para unirse al HMC-2 y formar complejos en la superficie celular, que serán presentadas a los linfocitos T CD4+. Adicionalmente las células presentadoras de antígenos activan a los plasmocitos lo que da lugar a la formación de anticuerpos específicos. (Schroeder & Cavacini, 2010)

Tras la presentación antigénica a los linfocitos T través de su TCR se determina la activación de varios clones celulares específicos para los antígenos tumorales, este proceso de activación induce cambios en la expresión de marcadores moleculares y la producción de citosinas, entre las más importantes destacamos a la interleucina 2 (IL2), cuya función es actuar como factor de supervivencia y proliferación linfocitaria. Para que ocurra esta activación y una expansión clonal efectiva se requiere de otras señales, las cuales están basadas en la interacción entre moléculas co-estimuladoras y la formación de otras citosinas. (Griffith et al., 2014) (Mojic, Takeda, & Hayakawa, 2018)

La eliminación de células neoplásicas está determinada por los mecanismos efectores que logran acceder al microambiente donde éstas se desarrollan e induzcan la muerte celular. El sistema inmune tiene una gran variedad de mecanismos efectores, tanto humorales y celulares. El éxito de la respuesta inmune radica en la actividad coordinada de los efectores de

la inmunidad, el control de la magnitud y duración de la respuesta. En el sistema innato, el sistema de complemento, las citosinas proinflamatorias, la actividad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos, y la citotoxicidad mediada por las células NK, son importantes en el control del cáncer. En el adquirido, la presencia de linfocitos T citotóxicos en el microambiente tumoral se ha asociado con buen pronóstico de pacientes con diferentes localizaciones tumorales. (Block et al., 2002) (Sánchez-Paulete et al., 2017)

Los linfocitos T CD8+ y las células NK, poseen similares mecanismos de muerte celular, esto por la actividad citolítica que contienen diversos componentes proteicos activos. Sin embargo, existe una diferencia entre las células NK y los linfocitos T CD8+ pues los segundos requieren del proceso de activación inducido por las células presentadoras de antígeno, mientras que las células NK reconocen directamente las señales celulares y humorales que las facultan para matar. Pues bien estas propiedades de ambas células pueden llegar a ser manipuladas por los tumores para resistir la muerte medida por estas células efectoras. (Mojic et al., 2018)

## **2.2 DETERMINANTES DEMOGRÁFICOS EN LA MORTALIDAD EN PACIENTE ONCOLÓGICO**

*Edad.* El aumento de la esperanza de vida es una tendencia global, de la cual Ecuador no es ajeno, por lo que es importante conocer el crecimiento demográfico de nuestra población. Según datos del INEC se estima un decremento en la tasa de fecundidad para el 2030, con una tasa global de fecundidad de 2.12 en comparación 2.38 (2020). Y a partir de esa fecha irá

decreciendo y se estima que para el 2050 será de 1.92. Se conoce que en el 2010 la esperanza de vida fue de 75 años, pero para el 2050 se estima que aumentara a 80.5 años. Si separamos esto en función de sexos la esperanza de vida para el 2050 será de 83.5 años para mujeres y de 77.6 años para hombres emulando la tendencia mundial.(Agro Sur (Valdivia), 2014)(Wester, Dunlop, Melby, Dahle, & Wyller, 2013)

Este fenómeno consolidaría el envejecimiento de la población en las próximas décadas, lo que implicaría grandes retos en el plano social, económico, político y cultural, con desafíos y responsabilidades inéditas para la sociedad, particularmente al Gobierno y a las instituciones públicas y privadas, las cuales deberán mantener una justicia sanitaria apropiada para garantizar acceso a una creciente necesidad de atención médica y medicación. Este aumento en la esperanza de vida se aprecia también en el grupo de los pacientes oncohematológicos. Se ha propuesto que este cambio se produce por la combinación de diferentes medidas terapéuticas entre las que cabe destacar:(Wester et al., 2013)

- La administración de quimioterapias e inmunoterapias más efectivas
- Las transfusiones de hemocomponentes
- El uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos
- La disponibilidad de catéteres intravasculares de larga duración
- El progreso de las técnicas de diagnóstico

Sin embargo, los períodos de inmunosupresión convierten a las infecciones en una de las complicaciones más frecuentes y con resultados potencialmente devastadores. Las medidas de prevención como el lavado de manos, medidas de higiene hospitalaria y en casas de cuidado

prolongado, el uso racional de antibióticos, entre otras, han sido inicialmente justificadas para prevenir complicaciones en la población general, pero se pueden extrapolar y utilizar en el paciente oncohematológico.(Shih & Hurria, 2014)

Varios estudios han identificado la edad avanzada como uno de los factores de riesgo de neutropenia grave, esto incluye hospitalización después de quimioterapia mielosupresora. La edad se asocia con un aumento moderado, casi lineal, del riesgo de hospitalización por cualquier causa y un aumento más modesto pero similar en la hospitalización relacionada con neutropenia en pacientes con neoplasias oncohematológicas(Mitka, 2014)

**Sexo.** La incidencia y mortalidad de varios tipos de cáncer se asocian a disparidades específicas por sexo. Esto es tan notorio que se conoce que los hombres son más propensos a morir de cáncer, particularmente tumores malignos hematológicos. Esta diferencia en la incidencia de cáncer se atribuye principalmente a la regulación a nivel genético, a las hormonas sexuales como el estrógeno, además, al polimorfismo genético y las alteraciones enzimáticas involucradas en el metabolismo de los medicamentos. Todos estos procesos inciden sobre las diferencias en el tratamiento del cáncer. El tratamiento con quimioterapia mostró un desequilibrio en la farmacocinética en relación al sexo.(Antonio et al., 2019)(Tevfik Dorak & Karpuzoglu, 2012)

A lo largo de la historia se ha apreciado que existen varios tipos de neoplasias con mayor asociación con la edad y sexo. Un ejemplo clásico de esto es el cáncer colorrectal que es el tercer cáncer más común en el Reino Unido en hombres (después del cáncer de próstata y pulmón) y en mujeres (después del cáncer de mama y pulmón). Esta neoplasia tiene diferencias biológicas de sexo y componentes socioculturales de género. Las tasas de mortalidad de cáncer colorrectal también son más altas en hombres (33.9 por 100,000 en hombres y 21.8 por 100,000 en mujeres).(Kim et al., 2018)

### **2.3 CÁNCER, UNA PERSPECTIVA ACTUAL**

Las enfermedades neoplásicas son unas de las principales causas de muerte a nivel global y continúa progresando de una forma alarmante en el mundo. Cerca de 18.1 millones de casos nuevos fueron reportados para el 2019 y causaron 9.6 millones de decesos en el 2018. El cáncer de pulmón es el más mortífero con 1.8 millones de muertes para el 2018 lo que equivale al 18.4% del total, seguido por el cáncer colorrectal con el 9.2%, el cáncer de estómago con 8% y el cáncer de hígado con 7.4%. Cifras establecidas a través de la Organización Mundial de la Salud. Según esta misma Organización actualmente existen 33.8 millones de personas que viven con cáncer en el mundo y cuyo diagnóstico fue realizado en los últimos 5 años. (Release, 2018)

Es importante reconocer que las neoplasias se asocian a factores genéticos y medioambientales. El aumento de cáncer a nivel mundial se debe también al crecimiento demográfico, al envejecimiento de la población y a factores como tabaquismo, obesidad, falta

de actividad física, y una dieta desequilibrada. Sin embargo, hay tumores que están ligados a la pobreza y a infecciones, como el de hígado, estómago, cuello de útero y es importante determinar esto, ya que un tercio de estos casos podrían ser evitados reduciendo los factores de exposición, modificando estilos de vida y generando cambios en el ámbito social.

Los datos de cáncer en el Ecuador según la Organización Mundial de la Salud y la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, indican que la incidencia de esta enfermedad es de 157 casos por cada 100.000 habitantes, teniendo una razón que 1 de cada 5 hombres son diagnosticados de cáncer al año y 1 de cada 6 para mujeres serán diagnosticadas de enfermedad neoplásica. En nuestro país el cáncer de próstata es el de mayor incidencia con 38.8 casos por cada 100.000 habitantes seguido del de mamá con 31.8.(Release, 2018)

En SOLCA Guayaquil en el período desde el 2014 al 2018 se diagnosticaron 19680 enfermedades neoplásicas, de las cuales el 62.7% correspondió a mujeres. Las enfermedades neoplásicas más frecuentes entre las mujeres es el cáncer de mama con el 25.4%, cérvix con 17.2%, tiroides 12.4%. En el caso de los hombres el de próstata 20.5%, es el más común, seguido de linfomas 11.3% y piel el 9.3%.(Dr Rina Quinto-Briones<sup>1</sup>, Dr Jhony Real-Cotto<sup>2</sup>, & Ing. Leyda Jaramillo-Feijoo, 2012)

## **2.4 FIEBRE, COMO INTERPRETARLA**

**2.4.1 Fiebre, hipertermia e hiperpirexia.** Se conoce como fiebre a la elevación de la temperatura corporal por encima de la variación circadiana normal, por cambios en el centro termorregulador hipotálamo anterior secundario a pirógenos. (Pasikhova, Ludlow, & Baluch, 2017)

El centro termorregulador del hipotálamo es el encargado de controlar la temperatura del organismo, mediante la alteración en la producción de calor metabólico a partir del músculo o el hígado. Esto depende principalmente de varios factores, entre ellos, la edad, la idiosincrasia del individuo, la actividad física que se desarrolle, las situaciones fisiológicas, como por ejemplo la digestión de los alimentos, el ciclo menstrual (en la segunda parte de este ciclo, la temperatura se puede elevar en un grado o más), el tipo y la cantidad de ropa con que viste, la temperatura y humedad ambientales.

Aunque se considera tradicionalmente que la temperatura corporal normal es de 37°C, la temperatura corporal media es de 36.8°C ±0.4, con un nadir a las 6 de la mañana y un cenit a las 6 de la tarde. La temperatura máxima a las 6 de la mañana es de 37.2°C, y a las 6 de la tarde de 37.7°C (Pasikhova et al., 2017)

Partiendo de estos criterios, la fiebre podría definirse como una temperatura superior a 37.2°C por la mañana o superior a 37.7°C por la tarde. La mayoría de los autores considera que existe fiebre cuando la temperatura corporal supera los 37.8 °C. Si está se encuentra entre los 37 °C y los 38 °C se aplican el término febrícula y, si supera los 41 °C, hiperpirexia. La

hipertermia, en cambio, es debida a un mal funcionamiento de la termorregulación a nivel hipotalámico, en general no responde a los antitérmicos y puede ser muy grave. Tabla 1

**Tabla 1. Rangos de temperatura corporal dependiendo de la zona de medida**

<b>Medida</b>	<b>Temperatura normal (°C)</b>	<b>Fiebre (°C)</b>
<b>Rectal</b>	36,6-38,0	>38,8
<b>Oral</b>	35,5-37,5	>37,8
<b>Axilar</b>	34,7-37,2	>37,2
<b>Timpánico</b>	35,8-38,0	>38,0

Fuente: (Pasikhova et al., 2017)

Elaborado por: González Castellanos Roberto

**2.4.2 Fiebre en paciente oncológico.** Fiebre neoplásica también conocida como fiebre tumoral, es un diagnóstico de exclusión, porque no hay características clínicas consistentes para distinguirla de otras causas de fiebre. Las enfermedades malignas comúnmente asociadas con este tipo de fiebre incluyen los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, el sarcoma de tejidos blandos, la leucemia aguda o crónica y el carcinoma de células renales; sin embargo, la mayoría de los tipos de cáncer y tumores benignos, como el mixoma auricular, pueden inducir hiperpirexia. (Loizidou, Aoun, & Klastersky, 2016)

Los síntomas más comunes que ocurren con la fiebre neoplásica son la diaforesis y el rubor, pero menos de 10% incluyen escalofríos. Por el contrario, las fiebres infecciosas tienden a presentarse con calor, diaforesis y escalofríos que reflejan la vasodilatación periférica. La

hipotensión y la taquicardia suelen acompañar a infecciones sistémicas causadas por organismos gramnegativos secundarios a la producción de lipopolisacáridos.(Pasikhova et al., 2017)

La fiebre de Pel-Ebstein, una fiebre estereotípica no infecciosa, se ha asociado con el linfoma de Hodgkin y se presenta en un patrón cíclico de varios días. El uso de aspirina y acetaminofén permite la defervescencia en pacientes con fiebre infecciosa, mientras que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el naproxeno, tienen mayor eficacia en fiebre neoplásica. Sin embargo, solo en aproximadamente la mitad de todos los pacientes con cáncer, que desarrollan fiebre, se puede encontrar una fuente definitiva de la infección.(Gaytán-Martínez et al., 2000)

Loizidou et al intentó identificar patrones en signos vitales en pacientes con fiebre neoplásica. El 60% estuvo asintomático hasta que se registró la fiebre en el hospital. El promedio de las temperaturas estaban entre 38 y 38.9°. Una defervescencia completa y sostenida dentro de las 24 horas posteriores a la administración de naproxeno se observó en el 87%, una respuesta parcial en el 10% y una falla en el 3% de los pacientes del estudio. (Loizidou et al., 2016)

La fiebre inducida por medicamentos puede presentarse en una variedad de patrones y grados de alza térmica. Los pacientes pueden parecer "inadecuadamente bien", con bradicardia relativa y con frecuencia no son conscientes de las fiebres. Otras características clínicas de la fiebre inducida por medicamentos incluyen erupción cutánea, eosinofilia periférica, una tasa elevada de sedimentación de eritrocitos y transaminitis leve. Los

mecanismos por los cuales los fármacos pueden inducir la fiebre se dividen en 5 categorías: regulación térmica alterada, modo de administración, acción farmacológica, idiosincrasia e hipersensibilidad. La hipersensibilidad es el mecanismo más común de la fiebre inducida por fármacos y puede estar mediada por la respuesta humoral.(Loizidou et al., 2016)(Kuderer et al., 2006)

**2.4.3 Neutropenia febril.** La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes y de mayor morbimortalidad entre los pacientes que padecen una neoplasia hematológica. Su incidencia llega hasta un 80% en pacientes inmunocomprometidos, tornándose así en un problema que ocasiona un importante gasto en el presupuesto de salud, ya que requiere el empleo de antimicrobianos de amplio espectro que cubran la creciente resistencia bacteriana. (Kuderer et al., 2006)(Mouchemore, Anderson, & Hamilton, 2018)

El espectro bacteriológico de los pacientes oncológicos con neutropenia febril ha cambiado durante las últimas décadas, condicionando que la asociación entre el huésped inmunocomprometido, el ambiente hospitalario y el patógeno nosocomial, no sea la misma que hace algunos años. Esta variación en las tendencias a nivel mundial y local puede ser atribuida a diversas variables como la evolución de los tratamientos quimioterápicos, creciente uso de catéteres venosos centrales (CVC) y tratamientos inmunológicos, mayor número de pacientes post-trasplantados, comorbilidades más prevalentes en pacientes oncológicos, uso de factor estimulante de colonias, gérmenes emergentes con diverso patrón de resistencia, desarrollo de nuevos antimicrobianos, entre otros. Frente a los cambios en las tendencias de muchos países que tomamos como modelo y a las innovaciones constantes en la tecnología que está actualmente a nuestro alcance, es una necesidad clínica establecer el patrón epidemiológico de

este tipo de infecciones en pacientes de riesgo, con neutropenia febril.(Wu, Saxena, Awaji, & Singh, 2019)

En la neutropenia febril sus complicaciones infecciosas son algunos de los efectos adversos más importantes derivados del manejo del paciente hematológico con enfermedad maligna en tratamiento con quimioterapia. Debe abordarse como una emergencia médica por la alta morbilidad y mortalidad que conlleva; en la actualidad, dependiendo de la serie estudiada, la mortalidad atribuible en los pacientes hematológicos oscila entre 4 y 9%.(Ibrahim & Pang, 2017)

Según cuál sea la enfermedad de base, el estado inmunológico, las comorbilidades y el tipo de intervención, se modifica el riesgo de desarrollar neutropenia febril, su gravedad y finalmente su pronóstico. En la actualidad, se estima que de manera global, 60 a 85% de los adultos con cáncer hematológico y quimioterapia desarrollarán una neutropenia febril. Conociendo el impacto en la mortalidad de los pacientes, es claro que se debe iniciar de manera precoz antibioticoterapia de amplio espectro, un retraso en su inicio se relaciona con una mortalidad de hasta 70%. Hoy en día se recomienda iniciar monoterapia con antimicrobianos de amplio espectro que garanticen el tratamiento adecuado de *Pseudomonas aeruginosa* como son cefepime, meropenem, imipenem o piperacilina/ tazobactam, sin haberse demostrado hasta el momento superioridad en ninguno de ellos.(Braga, Taplitz, & Flowers, 2019)

La decisión de la toma de antibiótico y la hospitalización depende directamente de la escala de gravedad asociada a la neutropenia. En los pacientes hematológicos se considera

necesario realizar escala de MASCC y en pacientes con tumor sólido es procedente la escala de cisne.

## **2.5 LEUCOCITOS, NEUTRÓFILOS.**

Dentro del espectro de exámenes paraclínicos que se pueden realizar para determinar la presencia de una infección, la biometría hemática y sobre todo la serie blanca es con más una de las principales variables de estudio. La variabilidad en la representación de los resultados es amplia ya que se podría encontrar resultados desde leucopenia absolutas hasta leucocitosis francas. Sin olvidar que existen varios tipos de neoplasias que pueden tener tanto elevación como descenso del valor total de leucocitos. (Albertha Health Service, 2014; Gaytán-Martínez et al., 2000)

La neutropenia febril en pacientes con cáncer es una complicación común relacionada con el tratamiento como la quimioterapia y la radioterapia. Es un factor de alto riesgo para desarrollar infecciones graves, que pueden tener resultados fatales. Para prevenir esta entidad se ha desarrollado factores estimuladores de colonias (G-CSF). Aunque existen estudios que han demostrado que G-CSF puede promover la enfermedad metastásica.

La neutropenia es un parámetro de vital importancia sobre todo cuando ha disminuido por debajo de valores de 500 mm<sup>3</sup>, pues esto significa un aumento en la probabilidad de mortalidad. Es por eso que se han tomado varias escalas para determinar la severidad de la enfermedad y la asociación con tumores sólidos y hematológicos. Es así que encontramos a las escalas de MASCC y la escala de CISNE. (Gustinetti & Mikulska, 2016a)

## **2.6 ESCALAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA EN NEUTROPENIA**

### **2.6.1 ESCALA DE MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)**

La neutropenia febril es una de las complicaciones frecuentes dentro de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Existe una estimación de que el 50% de los pacientes con neoplasia sólida y el 80% de los pacientes con neoplasia hematológica en algún momento van a presentar un episodio de neutropenia febril en el curso de su tratamiento.(Rüegg, 2006)(Kuderer et al., 2006)

La escala de MASCC está basada en el modelo predictivo de la multinacional de la “ASSOCIATION FOR SUPPORTIVE CARE IN CANCER”, que permite evaluar con confianza las complicaciones y la probabilidad de mortalidad en un paciente con neoplasia que presenta neutropenia febril. Se toma en cuenta las variables pronósticas que tienen un peor desenlace, dentro de ellas que la edad sea superior a 60 años, que presenta hipotensión, una gran afectación del estado general durante el episodio febril con deshidratación. Enfermedad pulmonar crónica, infección micótica demostrada o sospecha de infección micótica tratada empíricamente. Mediante esto se puede categorizar si es que el paciente debe ser internado, si puede ser manejado ambulatoriamente y la terapéutica indicada. (Zimmer & Freifeld, 2019)(Ahn, Rice, Yeung, & Cooksley, 2018)

Esta herramienta fue aprobada en el 2002 por el “INFECTION SOCIETY OF AMERICA” y adaptado también por la Asociación Europea de Oncología y ha sido publicado y aplicado metodológicamente a través de guías de supervivencia en cáncer con neutropenia febril. (Klastersky et al., 2007)

Los resultados de validación en conjunto encontraron que un puntaje MASCC de 21 o más se consideran pacientes de bajo riesgo con un valor predictivo positivo del 91%, con sensibilidad del 71% y especificidad del 68%. (Klastersky et al., 2007). Desde el desarrollo score de riesgo MASCC, se han publicado varios estudios de validación, todos con un valor predictivo positivo mayor del 83% para todas las neoplasias. También mostraron que existe un valor predictivo positivo mayor (mayor del 90%) cuando se inscribieron pacientes con neoplasias hematológicas.(Zimmer & Freifeld, 2019)

### **2.6.2 ESCALA DE CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia)**

A medida que avanza la oncología moderna se puede observar con mayor frecuencia la atención ambulatoria de los pacientes oncológicos, la mayoría de los regímenes de quimioterapia citotóxica están disponibles en clínicas ambulatorias particularmente para tumores sólidos. En estos pacientes la neutropenia febril sigue siendo una de las complicaciones comunes en relación a la terapéutica. En este grupo de pacientes la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo puede provocar una alta frecuencia de morbilidad y mortalidad. Por lo que

se llevó a cabo la estrategia de optimización de pacientes con neutropenia en la emergencia con un normograma. (Moon, Choi, & Sim, 2018)

La escala de CISNE puede discriminar un grupo de bajo, intermedio y alto riesgo de complicaciones (Miguel Cisneros-Herreros, Cobo-Reinoso, Pujol-Rojo, Rodríguez-Baño, & Salavert-Lletí, 2009)

Riesgo Bajo: 0 puntos, riesgo de complicación 1,1%

Riesgo intermedio: 1-2 puntos, riesgo de complicación 6,2%

Riesgo alto: 3 puntos o más, riesgo de complicación 36%

El “CLINICAL INDEX OF STABLE FEBRILE NEUTROPENIA” CISNE para la predicción de complicaciones de pacientes con neutropenia febril estable fue validado por el proyecto “FINITE”. Ahora la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA siglas en inglés), publicaron conjuntamente en el 2018 la guía de práctica actualizada sobre neutropenia febril y en ellas se recomienda el uso de la escala de CISNE como una herramienta adicional para determinar el riesgo de complicaciones en estos pacientes, su principal motivación fue el hecho que presenta un bajo riesgo de sesgo, además de una mayor precisión en la aplicación con respecto al resto de escalas actualmente validadas. (Moon et al., 2018)

Se recomienda que la escala de CISNE sólo debe ser para pacientes con tumores sólidos y neutropenia febril estable, siempre en combinación con el resto de la valoración clínica de los episodios y con el único objetivo de mejorar la calidad y seguridad de la toma de decisiones. (Moon et al., 2018)

## 2.7 NUTRICIÓN Y CÁNCER

Índice de masa corporal. Es una medida que asocia el peso del paciente con la talla. Fue ideada por el estadístico Adolfo Quetelet y es la fórmula más utilizada para determinar la razón peso talla, y ha sido validada por la OMS, la cual promueve su utilización. Sin embargo, a lo largo del tiempo se ha logrado observar sesgos en los extremos de una curva poblacional normal, además de pacientes oncológicos y adultos mayores, por lo que la valoración del estado nutricional del paciente no sólo depende de la talla y el peso. (Pressoir et al., 2010)(Takegawa et al., 2019)

De acuerdo con la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPN), se ha determinado que las proteínas séricas son un reactante de fase aguda de enfermedades sistémicas severas o de larga duración, que normalmente no se suelen ser afectadas en una etapa temprana de una enfermedad. Existen cambios en relación a procesos agudos severos, con un gran consumo proteico. Aunque existen pocos estudios que avalen estos hallazgos. (Alfonso, Castillo, Gallegos, & Jiménez, 2015)

Entre las principales funciones fisiológicas de la albúmina están la regulación de la presión osmótica en el plasma y la permeabilidad de la membrana capilar como para transporte de sustancias tanto endógenas como exógenas.

El síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con cáncer es el resultado de diversos cambios caracterizados por hiper metabolismo relativo, depleción proteica y falla anabólica propiciada por el consumo inadecuado de nutrientes debido a la anorexia. (de las Peñas et al., 2019)

Se ha observado que la caquexia difiere de la simple pérdida aguda de peso y se ha demostrado que la desnutrición se asocia con reducción de la respuesta al tratamiento y tiene impacto directo sobre la morbi mortalidad del paciente. Predisponiendo además, este estado de desnutrición, a infecciones que normalmente tendrían un peor pronóstico que en un paciente bien nutrido. (Gomes de Lima & Maio, 2012)

British Journal of Cancer en el 2010 publicó un estudio observacional prospectivo que valoraba la prevalencia de desnutrición, la cual fue definida en función de dos indicadores antropométricos: el IMC y la pérdida de peso mayor a 10% del peso al diagnóstico, y la prevalencia global fue del 30,9%. El mayor riesgo de desnutrición fue asociado a tumores del tracto digestivo alto o los cánceres de cabeza y cuello. (Pressoir et al., 2010)

La albúmina sérica es un indicador fiable de la proteína visceral y al ser el más ampliamente utilizado y estudiado de los marcadores nutricionales, los bajos niveles de albúmina en el suero son altamente predictivos de pobres resultados clínicos con respecto al tratamiento de la enfermedad neoplásica. Por lo tanto, la albúmina en suero se considera un

marcador fiable de un estado clínico nutricional general asociado a un índice de masa corporal. (Yoshino et al., 2019)

El estado de hipoalbuminemia persistente por cambios dietéticos es común en los pacientes oncológicos. Esto conlleva hacia estados de ácidos metabólica continua, que a su vez se expresa en un proceso inflamatorio crónico (elevación de reactantes de fase aguda además de elevación de citoquinas) perpetuado tanto por la enfermedad de base como por la consecuencia de su desnutrición. La excesiva y prolongada elevación de citoquinas afecta directamente al proceso de anorexia caquexia, así como la depresión de reservas energéticas, al incremento de la degradación proteica tanto a nivel muscular como esquelético, y a una pérdida de peso significativa (>10%) que es común en los pacientes con neoplasias. (Danan et al., 2016)(Takegawa et al., 2019)

La anorexia asociada a una pérdida de deseo de ingesta, se estima que en un paciente oncológico está presente en un 25 - 50% de los pacientes durante el tratamiento y puede llegar hasta el 60% en cánceres avanzados. (Arrieta et al., 2010)

En pacientes con cáncer la malnutrición y la pérdida de peso han sido asociadas con un pronóstico ominoso con mayor frecuencia que una persona bien nutrida. Varios estudios han demostrado que la alta prevalencia de malnutrición en pacientes con cáncer está relacionada con el mayor uso de antibióticos, un alto riesgo de mortalidad, una disminución de la

funcionalidad con aumento de la dependencia de terceros y el impacto económico que tiene con respecto al manejo hospitalario. (Takegawa et al., 2019)

La obesidad es un problema creciente en la salud mundial, sobre todo en los países de occidente. En la población general existe una relación entre obesidad y el incremento de la mortalidad, la incidencia de infecciones en los pacientes obesos se ha demostrado; sin embargo, no se ha logrado comprobar el efecto de la obesidad como un factor de mortalidad. (Nazha, 2015)

El seguimiento en varios estudios demuestra que la mortalidad a 30 días es más alta en pacientes obesos con bacteriemia comparado a los no obesos, la media de índice de masa corporal fue significativamente superior en los pacientes que fallecieron en relación a los pacientes que sobrevivieron. Los pacientes obesos con bacteriemia severa usualmente necesitaban ventilación mecánica invasiva más frecuentemente que los pacientes no obesos. (Takegawa et al., 2019)(de las Peñas et al., 2019)(Gomes de Lima & Maio, 2012)

## **2.8 BACTERIEMIA**

Se define como bacteriemia a la invasión del torrente circulatorio por bacterias, fungemia en caso de hongos, la mayor parte de las bacteriemias son transitorias a excepción de infecciones donde existe un componente endovascular, esto se conoce como bacteriemia sostenida. (Viscoli, 2016)

La realización de hemocultivos permite llevar a cabo estudios acerca de factores pronósticos de mortalidad en todo el mundo, con resultados dispares en función de la localización geográfica y las características socioeconómicas y demográficas de los mismos. (Viscoli, 2016)

La epidemiología global de bacteriemias es difícil de definir, la CDC europea demostró que la probabilidad de infección intrahospitalaria en periodos de entre 5 a 7 días de hospitalización está en torno al 6%, con un rango de variabilidad entre países que puede llegar a ser entre el 2.3 al 10.8%. Las bacterias que mayor representatividad mostraron en los hallazgos en cultivos fueron E. coli, Estreptococos, Stafilococos, Enterobacterias. (Gudiol, Aguado, & Carratalà, 2016; Gustinetti & Mikulska, 2016b)

El repunte de bacterias gram negativas a nivel intrahospitalario llama mucho la atención sobre todo por los mecanismos de resistencia bacteriana, betalactamasas, carbapenemasas y metalobetalactamasas, que implícitamente llevan a la aparición de multirresistencia: un ejemplo *Klebsiella pneumoniae* resistente a Colistin que es ya endémica en varios países de Europa y es una bacteria que tiene una mortalidad de entre 30 al 60% en pacientes con cepas en las que se ha aislado resistencia a Colistin. (Ribas, Freitas, & Filho, 2007)

La bacteriemia es una de las principales complicaciones que comprometen la vida de un paciente con cáncer y se puede ser obtenida ya sea por estancia hospitalaria prolongada, o

en ciclos cortos de quimioterapia en pacientes inmunodeprimidos. El rango de mortalidad debido a bacteriemia depende si ésta desencadena choque séptico, del espectro de resistencia antibiótica, de la edad, las comorbilidades y del origen de la bacteriemia, y la puerta de ingreso. (Islas-Muñoz et al., 2018)

**2.8.1 Origen de bacteriemia.** La bacteriemia de origen desconocido está asociada con un aumento de la mortalidad en comparación con las personas en cuyas infecciones se ha identificado la fuente. Los datos microbiológicos de esos pacientes podrían ayudar a caracterizar un tratamiento antibiótico empírico apropiado antes de que los resultados de los hemocultivos estén disponibles durante la sepsis de origen desconocido. (Wester et al., 2013)

Se conoce de antemano que la presencia de estados de inmunocompromiso en pacientes que presentan enfermedad neoplásica, sea por su patología de base así como el tratamiento, predispone a infecciones. Esto se debe considerar ante la posibilidad de bacteriemia, pues el espectro epidemiológico de las bacterias variará en función de la ubicación geográfica, como de la puerta de entrada. Además se debe considerar que estos pacientes en ocasiones presentan hospitalizaciones frecuentes por lo que la probabilidad de adquirir una infección de origen hospitalario es más alta que la población general. (Al-Hasan & Baddour, 2019; Antonio et al., 2019; Courjon et al., 2017; Frakking et al., 2013)

En el año 2002, describieron que en pacientes de la comunidad, no hospitalizados, pero en contacto con el sistema sanitario, tenían una etiología muy semejante a la de los

pacientes ingresados en el hospital, en contraposición a las adquiridas en la comunidad por pacientes sin contacto con el sistema sanitario. (Frakking et al., 2013)

**Tabla 2. Criterios de Friedman para definir una bacteriemia de origen Nosocomial**

---

Paciente con hemocultivos positivos obtenidos durante las primeras 48h del ingreso y cualquiera de los siguientes criterios:

---

- a) Hospitalización a domicilio con tratamiento endovenoso
  - b) Cuidados especializados de herida en un centro ambulatorio
  - c) Hemodiálisis ambulatoria
  - d) Tratamiento con quimioterapia en los 30 días previos a la bacteriemia
  - e) Ingreso en un hospital de agudos durante 2 o más días en los 90 días previos a la bacteriemia
  - f) Residencia en un centro geriátrico o de larga estancia
- 

Fuente: (Frakking et al., 2013)

Elaborado: RGonzalez, 2020

**2.8.2 Puerta de entrada de bacteriemia.** Existen dos grandes categorías de infecciones del torrente sanguíneo, éstas son intravascular (que se origina en el sistema cardiovascular) y extravascular (entrada de bacterias en la circulación a través del linfático o desde otro sitio de infección). Los factores que contribuyen al inicio de las infecciones del torrente sanguíneo son los agentes inmunosupresores, el uso generalizado de antibióticos de amplio espectro que suprimen la flora normal y permiten la aparición de cepas resistentes de bacterias, los procedimientos invasivos y los procedimientos quirúrgicos, además de la supervivencia prolongada de pacientes debilitados y gravemente enfermos. (García Lozano, 2017; Sarnak & Jaber, 2000)

Las infecciones intravasculares más comunes incluyen endocarditis infecciosa, tromboflebitis supurativa y bacteriemia asociada a catéter intravenoso. Debido a que estas infecciones están dentro del sistema vascular, los organismos están presentes en el torrente sanguíneo a un ritmo bastante constante, es decir, una bacteriemia continua. Estas infecciones en el sistema cardiovascular son extremadamente graves y se consideran potencialmente mortales. (Gudiol et al., 2016; Klastersky et al., 2007;)

En las extravasculares, las bacterias generalmente ingresan a la circulación a través del sistema linfático. La mayoría de los casos de bacteriemia clínicamente significativa son el resultado de una infección extravascular. Cuando los organismos se multiplican en un sitio local de infección, como el pulmón, los linfáticos los drenan y alcanzan el torrente sanguíneo. Dependiendo del grado de control inmunológico de la infección, el microorganismo puede circular más ampliamente, causando una bacteriemia o fungemia. (Courjon et al., 2017; Wester et al., 2013)

Las puertas de entrada más comunes para la bacteriemia son el tracto genitourinario (25%), el tracto respiratorio (20%), los abscesos (10%), las infecciones de heridas quirúrgicas (5%), el tracto biliar (5%), los sitios misceláneos (10%), y sitios inciertos (25%). En su mayor parte, la probabilidad de que ocurra bacteriemia en un sitio extravascular depende del sitio de la infección, su gravedad y el microorganismo. Wester et al., 2013

**2.8.3 El rol del cultivo en la bacteriemia.** La identificación de las bacterias en un paciente con cáncer al igual que en un paciente no inmunocomprometido se debe principalmente al rol del hemocultivo; sin embargo, muchas veces este método no está a disposición en hospitales básicos y centros de salud. Existen factores que disminuyen su valor, entre ellos errores a nivel de la recolección así como contaminantes de la muestra que llevan a tratamientos antimicrobianos prolongados y de baja rentabilidad clínica, lo que conlleva también al surgimiento de resistencias microbianas. (García Lozano, 2017)

El aislamiento del microorganismo a través del hemocultivo es trascendental a la hora de evaluar el tratamiento que se debe seguir. La capacidad de un hemocultivo de aislar a un microorganismo en sangre varía entre el 14 al 25% y esto puede aumentar, al incrementar el número de muestras recolectadas hasta un 62%.(Søgaard, Nørgaard, Pedersen, Sørensen, & Schönheyder, 2011)

**2.8.4 Bacterias.** Las bacterias son microorganismos procariotas que presentan un tamaño de apenas pocos micrómetros, se caracterizan por ser de diversa forma, poseer cilios o flagelos. A pesar de su sencilla organización celular. Cuentan con mecanismos que le permiten adaptarse al huésped y reproducirse. Estos agentes son los principales responsables de las infecciones en pacientes oncológicos y dependiendo del tipo de bacteria también son responsables de millones de muertes al año.

Se ha descrito la epidemiología regional de las bacterias pero es importante centrarse en las que mayor mortalidad generan en el aumento de su espectro de resistencia. (Lee et al., 2016)

*Klebsiella pneumoniae* es una bacteria saprofita en el hombre, coloniza el tracto gastrointestinal, la piel y la nasofaringe aunque también se ha encontrado en superficies inertes como el suelo y el agua. Esta bacteria presenta un mecanismo de resistencia que es importante para la epidemiología. (Lee et al., 2016)

*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa es un serio problema para la salud mundial, si bien su prevalencia varía en las diferentes regiones, la mayoría son adquiridas de forma nosocomial, y presenta tasas entre el 7,5 y el 44%. Actualmente a tasa de KPC es del 44 % en Latinoamérica, del 22,4% en Asia / Pacífico Oeste, del 13,3% en Europa, y del 7,5% en los Estados Unidos 6,7 %. (Lee et al., 2016)

A nivel global la prevalencia infecciones por bacterias que producen betalactamasa es del 7,69%, oscilando entre el 6,52% y el 9,02%. Se ha investigado la prevalencia de portadores de bacterias productoras de BLEE tanto en individuos sanos, así como en pacientes ambulatorios y hospitalizados. En todos ellos, *E. coli* es siempre el microorganismo aislado con mayor frecuencia, que se encuentra en el 77.70%. (Cristina et al., 2019)

## **2.9 ÍNDICE DE SEVERIDAD DE BACTERIEMIA (SCORE DE PITT).**

Existen varias formas de medir la severidad de una infección, varias de ellas han sido validadas a través de los años, (SOFA, qSOFA, APACHE II). Sin embargo, existe una forma validada para determinar la severidad por bacteriemia y es el índice de bacteriemia de Pitt. Toma varios parámetros clínicos los cuales son valorados al ingreso, valores sobre 2 se ha asociado con mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia de origen nosocomial. E índices sobre 4 representan pronóstico ominoso. Henderson et al. reportó que un índice de severidad de PITT de 4 o más se asoció con mortalidad en pacientes con infección sin bacteriemia (RR = 21.9; IC del 95%, 7-68.8) y con bacteriemia (RR = 6; IC del 95%, 2.5-14.4). (Danan et al., 2016)

El impacto de la mortalidad tiende a aumentar conforme la severidad de las comorbilidades, aunque no necesariamente de forma lineal. Existe un acuerdo general de que las comorbilidades (enfermedad renal crónica, diabetes, falla cardiaca, falla hepática, hipotiroidismo, y otros) son comunes entre los pacientes con cáncer.

No existe una puntuación sobre la gravedad de infección que ocasione bacteriemia en pacientes oncológicos. Si bien existen escalas validadas para infecciones que ocasionan disfunción multiorgánica éstas no son el objeto de estudio. (Danan et al., 2016)

El índice de PITT aplicado de forma sencilla, sin procedimientos complicados, a la cabecera del enfermo, puede utilizarse sin grandes limitaciones y resulta útil en la evaluación

del pronóstico del enfermo con bacteriemias. En este caso el corte del valor de diagnóstico de severidad de bacteriemia disminuye a dos puntos. Este valor es el que se catalogará y se valorará durante este estudio.(Art et al., 2012; Battle et al., 2017)

## **2.10 LOS REACTANTES DE FASE AGUDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.**

Los reactantes de fase aguda son un grupo de proteínas sintéticas heterogéneas formadas principalmente a nivel del hígado que se activan en función de una respuesta inflamatoria y de necrosis tisular. Se ha demostrado su utilidad como marcadores pronósticos en diversas infecciones. Existen estudios que analizan el papel de estos reactantes y de varias citoquinas para la predicción y categorización de las infecciones así como la gravedad de las mismas, las más estudiadas son la PCR (proteína C reactiva), procalcitonina, interleuquina 6, interleuquina 8.

**2.10.1 Proteína C reactiva.** Para este estudio se va a hablar principalmente de las dos primeras, la proteína C reactiva pertenece a la familia de las pentraxinas, estas proteínas se producen en el intestino, en adipocitos en el hígado y se liberan principalmente durante la inflamación. Esta liberación se debe principalmente a un aumento de la concentración plasmática de la IL 6 que puede ser producido predominantemente por macrófagos. La PCR incrementa su valor dentro de las primeras 6 horas hasta un máximo de 48 horas en presencia de inflamación, y en el contexto de infecciones sin cáncer, su elevación es franca a las 24 horas

e inicia el descenso a las 48 horas posteriores a la respuesta clínica favorable. (Herrera, J; Cuitlahuac, L;Heidegger, 2014)(Herrera, J; Cuitlahuac, L;Heidegger, 2014)

**2.10.2 La procalcitonina** es un péptido producido por las células de la glándula tiroides, en infecciones severas como en sepsis o bacteriemia es posible detectarlas en sangre. Los conocimientos actuales orientan a pensar que dicho incremento no es de origen tiroideo, se conoce también que esta procalcitonina en infecciones se la produce a través de monocitos macrófagos hepatocitos, células de pulmón y de intestino. El principal factor de inducción de la procalcitonina es TNF Alfa IL 2, el principal estímulo para la liberación son los procesos infecciosos en presencia sobre todo de endotoxinas y exotoxinas bacterianas, al igual que citoquinas pro inflamatorias detectándose en suero entre las 6 a 12 horas y pueden permanecer elevados siempre y cuando el proceso infeccioso no esté resuelto. La semivida es de 24 a 30 horas y su forma de eliminación es mediante proteólisis(Herrera, J; Cuitlahuac, L;Heidegger, 2014). Se interpreta como se indica en la tabla 3.

**Tabla 3. Interpretación de resultados de Procalcitonina**

<b>Procalcitonina</b>	<b>Interpretación</b>
<b>&lt; 0.5</b>	Proceso No Infeccioso
<b>0.5 – 2</b>	Infección Sistémica
<b>2 – 10</b>	Sepsis Severa
<b>&gt; 10</b>	Shock Séptico

Fuente: (Frakking et al., 2013)

Elaborado: RGonzalez, 2020

Numerosos estudios han determinado que la concentración plasmática de procalcitonina aumenta potencialmente en inflamaciones sistémicas graves de origen bacteriano y en infecciones parasitarias cuando desencadena una respuesta generalizada.(Aznar-Oroval et al., 2010; Jiménez-Santos et al., 2014)

## **2.11 COMORBILIDADES**

**2.11.1 Diabetes Mellitus.** La diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en varios órganos, tanto para hombres como para mujeres, pero existe mayor riesgo en mujeres que en hombres relación 2:1, aunque la premisa es que la hiperglucemia puede tener efectos cancerígenos al causar daño en la reparación del ADN. Lo más evidente está esclarecido, que los pacientes que cursan con mal control metabólico tienen mayor probabilidad de presentar infecciones, sea hacia bacterias, virus y hongos. (Atsumi, 2015; Sato, Kanazawa, & Watada, 2017)

Un estudio del Diabetes Care “Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study” del 2018, que incluyó datos de más de 300.000 personas, demostró que poseer diabetes y sobre todo mal control metabólico, tiene un mayor riesgo de infección, incluida la infección por levaduras, que una persona sin diabetes. En las personas con diabetes, los síntomas de una infección pueden empeorar más rápidamente que en otras personas sin diabetes. Además, las infecciones pueden ser más difíciles de tratar. (Carey et al., 2018)

**2.11.2 Insuficiencia Renal Crónica.** Estudios previos han demostrado que el curso de una infección podría verse afectado por comorbilidades médicas preexistentes, que pueden ser comunes entre los pacientes con cáncer. En la falla renal crónica si bien no se observó asociación entre la función renal reducida y el riesgo general de cáncer, hubo evidencia de que entre los pacientes en diálisis, el riesgo de cáncer aumentó sobre todo a nivel de tracto urinario, endocrino y digestivo.(Sarnak & Jaber, 2000; Shmuely et al., 2000)

La enfermedad renal crónica es un importante problema de salud pública que afecta aproximadamente al 11.5% de los adultos estadounidenses. La ERC es la cuarta causa de mortalidad general y la quinta de mortalidad prematura en el Ecuador. La mortalidad por ERC en el Ecuador alcanza niveles entre el 6%y 7 %. (Lowrance, Ordoñez, Udaltsova, Russo, & Go, 2014)

En un estudio que incluyó a 4.077 individuos de 49 a 97 años, se observó que por cada disminución de 10 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> en la tasa de filtración glomerular estimada, existía un aumento significativo del 18% en la mortalidad específica por cáncer, independientemente de la edad, el tabaquismo, género, presión arterial y niveles de glucosa en sangre, según los hallazgos publicados en el American Journal of Kidney Diseases. (Iff et al., 2014)

**2.11.3 Otros factores de riesgo.** En los factores de riesgo conocidos, se sabe que el uso de varios medicamentos puede provocar inmunosupresión celular por las dosis altas de esteroides en algunos pacientes; y sobre todo la utilización de análogos de purina y de

anticuerpos monoclonales, los que han presentado relevantes cambios en su naturaleza, dosis y con nuevos medicamentos disponibles, han representado nuevas dificultades en términos de alteración inmune.(Carnicer-Pont et al., 2006)

La información actual indica que el uso de antibióticos de forma profiláctica debería de toda forma evitarse, ya que está asociado con riesgo de surgimiento de bacterias resistentes y porque, no reduce los días de hospitalización ni la morbi-mortalidad. Por el contrario, desempeña un papel importante en la aparición de infecciones micóticas e infecciones por bacterias multirresistentes.(Christaki & Giamarellos-Bourboulis, 2014; Montassier, Batard, Gastinne, Potel, & De La Cochetière, 2013)

**2.11.4 Días de hospitalización.** El número de días expresado en horas debido a la mortalidad de pacientes con neoplasias y bacteriemia. Esta determinado en las guías del bundle sepsis survey campaign donde dicta que mientras más temprano se inicie el antibiótico mayor será la probabilidad de sobrevida.

En pacientes con hospitalizaciones prolongadas también se puede presentar contagio por infecciones nosocomiales. Que conlleva un aumento en la mortalidad hospitalaria si no se conoce el agente etiológico o no se actúa a tiempo. (Oltean et al., 2012)

## **CAPÍTULO III**

### **3 MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 JUSTIFICACIÓN**

Es de vital importancia la actualización del perfil epidemiológico de las infecciones más frecuentes en los pacientes que acudieron hacia el hospital SOLCA Quito. Pues al ser este de referencia nacional nos permite proyectar el uso racional de antibióticos y ajustar gastos a la realidad actual.

La bacteriemia se caracteriza por ser un síndrome clínico complejo que se encuentra en constante transformación, este ocasiona una importante y creciente morbimortalidad. Existe a disposición abundante y muy específica información sobre la bacteriemia en paciente oncológico, pero escasean los documentos que integren esa información de forma práctica.

La realización de este estudio se sustenta en la necesidad de conocer de forma descriptiva la realidad clínico, microbiológica, comorbilidades asociadas potencialmente tratables que condicionan el pronóstico en la población oncológica con bacteriemia.

Debe existir una mejora en la conducta clínica en los pacientes oncológicos con bacteriemia, en la interpretación de los resultados de los hemocultivos junto con los datos clínicos, y así, optimizar el uso de las pruebas diagnósticas y de los antimicrobianos. Para que

de esta forma la información brindada, permita tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas. En relación a la información y evidencia científica disponible.

### **3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Se considera que el incremento de la edad está relacionado directamente con el aumento de las enfermedades neoplásicas. Y se considera que para el 2020 estas se encontrarán como la segunda causa de muerte a nivel mundial y en nuestro país. Solo después de las enfermedades cardiovasculares.

Dentro del abordaje infeccioso se considera que el estudio de mortalidad en 30 días por bacteriemia en pacientes con cáncer es de vital importancia pues brindará una importante información acerca del perfil epidemiológico, nosológico y espectro de resistencias en relación al tipo de antibióticos más utilizados al inicio de tratamiento.

### **3.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Se puede determinar de una forma clínica, y mediante análisis de laboratorio los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes oncohematológicos, que presenten bacteriemia?

### **3.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.4.1 Objetivo General:**

- Determinar la mortalidad a 30 días en pacientes oncohematológicos con bacteriemia, en el Hospital SOLCA de Quito.

#### **3.4.2 Objetivos Específicos:**

- Definir el perfil de susceptibilidad y resistencia a antibióticos, en pacientes con cáncer que presentan bacteriemia.
- Describir el perfil epidemiológico de las enfermedades neoplásicas que tienen mayor relación con bacteriemia.
- Determinar las puertas de ingreso de la infección que mayor asociación a bacteriemias se presentó en pacientes con cáncer.
- Identificar los principales factores asociados a la mortalidad temprana en pacientes con cáncer.
- Describir la validez, capacidad discriminativa y pronóstica de las escala de PITT e pacientes oncológicos.

### **3.5 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

Existen factores identificables asociados a la mortalidad de los pacientes oncológicos que presentan bacteriemias en el hospital SOLCA en el período comprendido entre noviembre 2016 y noviembre 2018.

## **3.6 METODOLOGIA**

### **3.6.1 Tipo de Estudio y Diseño General:**

Se trata de un estudio de epidemiológico, analítico, observacional de tipo longitudinal.

### **3.6.2 Universo de estudio:**

Este estudio se realizará con el universo de pacientes oncológicos con diagnóstico de bacteriemia en Hospital SOLCA Quito desde 2016 que cuenta con registros.

### **3.6.3 Muestra de estudio:**

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

### **3.6.4 Criterios de inclusión y exclusión**

#### ***Criterios de inclusión:***

- Hombres y mujeres mayores de 18 años que acuden al hospital SOLCA Quito.
- Diagnóstico oncológico confirmado en cualquier estadio clínico.
- Bacteriemias significativas, en las que se aisló un microorganismo patógeno en al menos un hemocultivo obtenido por venopunción estéril.
- Presencia de neutropenia febril conocida al ingreso a Hospital

### ***Criterios de exclusión:***

- Indicación de manejo paliativo conocida al ingreso a Hospital.
- Cultivos con presencia de contaminantes. (Aislamientos de *Staphylococcus coagulasa* negativos, salvo en aquellos casos en que se aisló la misma cepa en dos o más hemocultivos, en ambos frascos del mismo hemocultivo o con crecimiento precoz entre las primeras 24-48 h de su extracción).

### **3.6.5 Matriz de variables.**

Recoge las variables utilizadas en el presente estudio.

**Tabla 4. Matriz de variables.**

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>			
		Tipo de Variable	Categoría	Escala	Indicador
<b>Sexo</b>	Características biológicas que define al sujeto	Cualitativa Dicotómica	Nominal dicotómica	0. Femenino 1. Masculino	Proporción. Frecuencia absoluta
<b>Edad</b>	Edad en años según la fecha de nacimiento al día del estudio	Cuantitativa	Discreta	Número entero (expresado en años)	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>Peso</b>	Medida de esta propiedad de los cuerpos. Expresada en kilogramos.	Cuantitativa	Continua	Número con decimales (expresado en Kg)	Medidas de tendencia central y dispersión

<b>Talla</b>	Estatura o altura de las personas, expresada en metros.	Cuantitativa	Discreta	Número entero (expresado en centímetros)	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>Índice de masa corporal</b>	Relación del peso en kilogramos sobre la talla al cuadrado	Cuantitativa	Continua	Número con decimales (expresado en Kg/m <sup>2</sup> )	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>Diabetes mellitus</b>	Es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica	Cualitativa	Nominal dicotómica	0. No 1. Si	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	Presencia de anomalías de la estructura o de la función renal presentes por más de 3 meses, con implicaciones para salud	Cualitativa	Nominal dicotómica	0. No 1. Si	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa
<b>Índice de filtrado o tasa de filtrado glomerular(I</b>	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares	Cuantitativa	Continua	Número con decimales (expresado en mg/dl)	Medidas de tendencia central y dispersión

<b>FG)Calculada por MDRD</b>	renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. La Fórmula MDRD estima el IFG usando los niveles de creatinina en plasma y la edad					
<b>Neoplasia</b>	Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sólida Hematológica	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa	
<b>Índice de severidad de Bacteriemia (índice de Pitt)</b>	Índice de severidad de bacteriemia de Pitt. Predictor de mortalidad en Bacteriemia. Puntaje sobre 2 se asocia a mayor mortalidad.	Cuantitativa	Discreta	Número entero	Medidas de tendencia central y dispersión	
<b>Origen de bacteriemia</b>	Lugar desde donde se inició la infección que justifico bacteriemia.	Cualitativa	Nominal Politémica	Comunitario Nosocomial Asociado a cuidado de salud	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa	

<b>Puerta de entrada de bacteriemia</b>	Lugar anatómico donde se inició la infección que justifico bacteriemia	Cualitativa	Nominal Politémica	No identificado Sistema nervioso Vasculares Respiratorio Urinario Abdominal Osteo-articular Piel y partes blandas Herida Quirúrgica Catéter	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa
<b>Albumina</b>	La albúmina es una proteína plasmática cuya función más importante es el mantenimiento de la presión oncótica y la capacidad de transporte de hormonas, medicamentos. Se ha asociado niveles bajos de la misma con aumento de mortalidad.	Cuantitativa	Discreta	Número con decimales (expresado en mg/dl)	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>Leucocitos</b>	Célula globosa e incolora de la sangre de los animales	Cuantitativa	Discreta	Número con decimales (expresado en K/ul)	Medidas de tendencia central y dispersión

	vertebrados que se encarga de defender el organismo de las infecciones				
			Discreta		
<b>Neutrófilos</b>	Que presenta granulaciones citoplasmáticas que son teñidas por colorantes neutros.  La Neutropenia se ha asociado a infecciones, que tienen mayor probabilidad de mortalidad.	Cuantitativa		Número con decimales (expresado en K/ul)	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>Escala de MASCC</b>	Identifica pacientes con neutropenia febril y estratifica el riesgo de complicaciones.  Uso en pacientes adultos de al menos 18 años con tumor hematológico	Cualitativa	Nominal	Riesgo Bajo Riesgo Alto	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa
<b>Escala de CISNE</b>	Identifica pacientes con neutropenia febril y estratifica el	Cualitativa	Nominal	Riesgo Bajo Riesgo Intermedio Riesgo Alto	Porcentaje Frecuencia absoluta.

	riesgo de complicaciones. Uso en pacientes adultos de al menos 18 años con tumor sólido.				Frecuencia relativa
<b>PCR</b>	La proteína C reactiva (PCR) es producida por el hígado. El nivel de PCR se eleva cuando hay inflamación en todo el cuerpo. Esta es una de un grupo de proteínas llamadas "reaccionantes de fase aguda" que aumentan en respuesta a la inflamación.	Cuantitativa	Discreta	Número con decimales	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>PCT</b>	Pro hormona secretada en la tiroides que se eleva en procesos Infecciosos severos.	Cuantitativa	Discreta	Número con decimales	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>Bacteria aislada en cultivo</b>	Presencia de bacterias aislado en distintas	Cualitativa	Nominal	Tipo de bacteria	Porcentaje Frecuencia

	muestras de hemocultivos				absoluta. Frecuencia relativa
<b>Antibiótico recibido</b>	Actúan matando las bacterias o impidiendo que se reproduzcan. Indicado al diagnóstico de bacteriemia.	Cualitativa	Nominal	Penicilinas Cefalosporinas 3G. Cefalosporinas 4G. Quinolonas Macrólidos Glicopeptidos Lincosamidas Fosfomicina Carbapenámicos Aminoglucósidos Inhibidores de Blactamasa	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa
<b>Antibiótico aislado en cultivo (susceptibilidad)</b>	Antimicrobiano indicado tras la confirmación de susceptibilidad expresado en MIC en Hemocultivo.	Cualitativa	Nominal	Penicilinas Cefalosporinas 3G. Cefalosporinas 4G. Quinolonas Macrólidos Glicopeptidos Lincosamidas Fosfomicina Carbapenámicos Aminoglucósidos Inhibidores de Blactamasa	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa

<b>Días de hospitalización</b>	Número de días de hospitalización desde el ingreso al alta expresado en horas.	Cuantitativa	Discreta	Número con decimales (expresado en horas)	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>Mortalidad a 30 días</b>	Medida de mortalidad derivada del diagnóstico de bacteriemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	0. No 1. Si	Porcentaje Frecuencia absoluta. Frecuencia relativa

**Elaborado por:** González R. (2020).

### 3.6.6 Técnica de análisis de datos:

Los datos recolectados se procesaron en una base de datos realizado en el programa estadístico SPSS statistics versión 25. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables por medio de FA, %, Mediana, Moda, Desviación estándar. Para las medidas de asociación se utilizó: Prueba Z, chi<sup>2</sup>, significancia y la relación entre las variables fue contrastado, utilizando el Odds Ratio, considerando IC 95% y significación estadística  $p < 0,05$ .

### **3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS**

Confidencialidad de los datos: Se codificará en la base de datos las historias clínicas de los pacientes, de modo que la información de sus nombres sea sólo conocida por el investigador, guardando la confidencialidad.

Seguridad del paciente: El estudio no excede el cuidado habitual ni los protocolos habituales del Hospital, SOLCA Núcleo Quito. Tanto la evaluación nutricional como los exámenes de laboratorio no exceden los cuidados proporcionados en dicha Unidad y los datos son extraídos de las historias clínicas.

Información al paciente: Al ingreso al Servicio todo paciente y su familiar será informado de los procedimientos clínicos y paraclínicos a los que será sometido durante su hospitalización, también serán informados que sus datos serán evaluados como parte de este estudio de ameritarlo.

Beneficios de los pacientes: No existe un beneficio directo sobre la atención de los pacientes durante la realización del estudio. Sin embargo, los datos del estudio proporcionarán información que podría contribuir al cuidado de los pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se incluyeron 651 pacientes hospitalizados en el Hospital SOLCA, de la ciudad de Quito durante el periodo de noviembre 2016 a noviembre del 2018, con diagnóstico de bacteriemia que fue determinado mediante la presencia de hemocultivos positivos. Y tras cumplir con los criterios de inclusión se llegó a la muestra de 220 pacientes. La finalidad de identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad a 30 días en pacientes oncológicos. Los datos fueron obtenidos de la historia clínica electrónica. En la tabla 5 se resumen las características demográficas de los pacientes del estudio.

#### 4.1 Caracterización de los pacientes investigados

**Tabla 5. Características clínicas de pacientes del estudio.**

<b>Características</b>	<b>Total N =220</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sexo</b>		
Hombre	99	45 %
Mujer	121	55 %
<b>Edad</b>		
18 años	12	5.5 %
19- 25 años	18	8.2 %
26- 32 años	14	6.4 %
33- 39 años	16	7.3 %
40- 46 años	20	9.1 %
47- 53 años	23	10.5 %
54- 60 años	25	11.4 %
61- 67 años	34	15.5 %
68- 74 años	34	15.5 %
75- 81 años	22	10.0 %
> 82 años	2	0.9 %

---

<b>IMC</b>		
Bajo (Desnutrición)	43	19.5 %
Normal	116	52.7 %
Sobrepeso	50	22.7 %
Obesidad	11	5 %
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión Arterial	90	40.9 %
Diabetes Mellitus	59	26.8 %
Insuficiencia cardiaca	28	12.7 %
Cardiopatía isquémica	24	10.9 %
Insuficiencia renal crónica	23	10.5 %
Fallo hepático	21	9.5 %
Hipotiroidismo	61	27.7 %
Enfermedad obstructiva crónica	35 16	15.9 % 7.3 %
Fibrosis pulmonar		

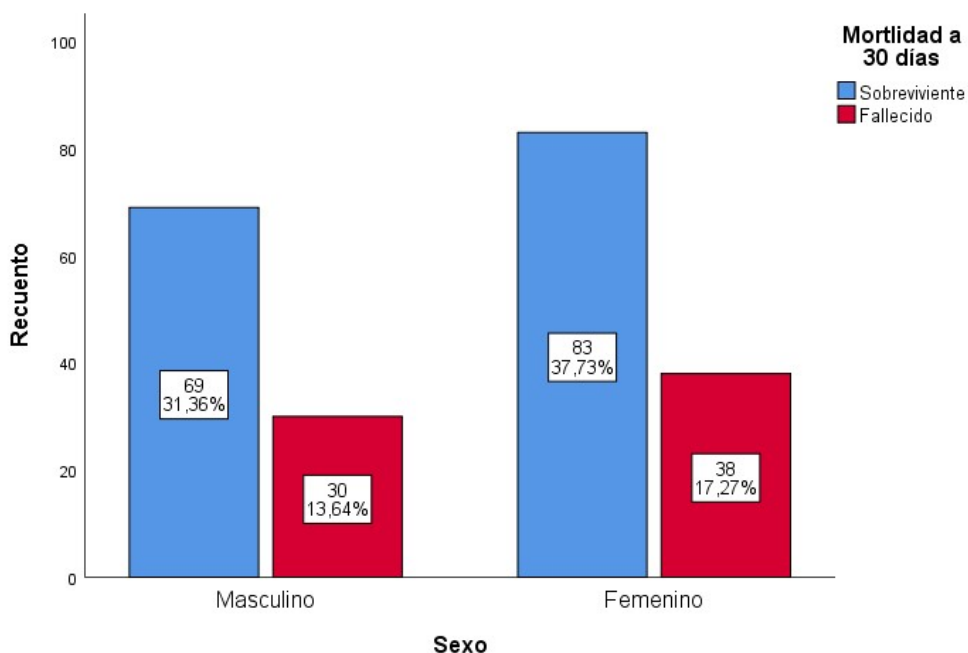
---

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.2 Distribución de la población acorde a sexo.

Se observa que la mayoría de los pacientes son mujeres con el 55 % que corresponden a 121 casos y el 45 % (99 casos) son hombres, estos datos nos permiten obtener una proporción mujeres/hombres muy similar de 1.2:1. En la gráfica 1, podemos observar la distribución del sexo y los eventos de mortalidad y supervivencia.



**Gráfico 1. Comparación según el sexo de los eventos fatales en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

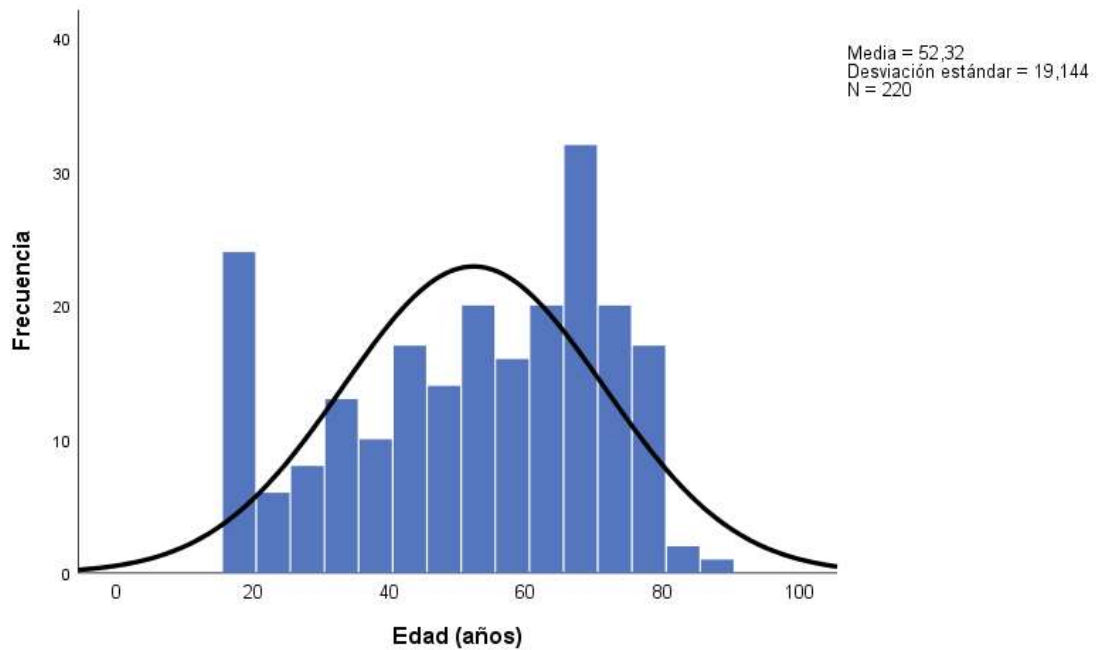
**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### **4.3 Distribución de edad en la población estudiada.**

En relación a la distribución por edad, la media de nuestro estudio es de 52,3 con una desviación estándar de 19 años, la edad mínima se trató de 18 años y la máxima de 87 años. La mediana se encontró en 55,0. El grupo de edad donde se encuentra la mayoría de pacientes fue

entre los 61 a los 74 años y representa el 31% (68 pacientes) de la población estudiada. Esto se aprecia en el siguiente histograma. Representado en el gráfico 2.



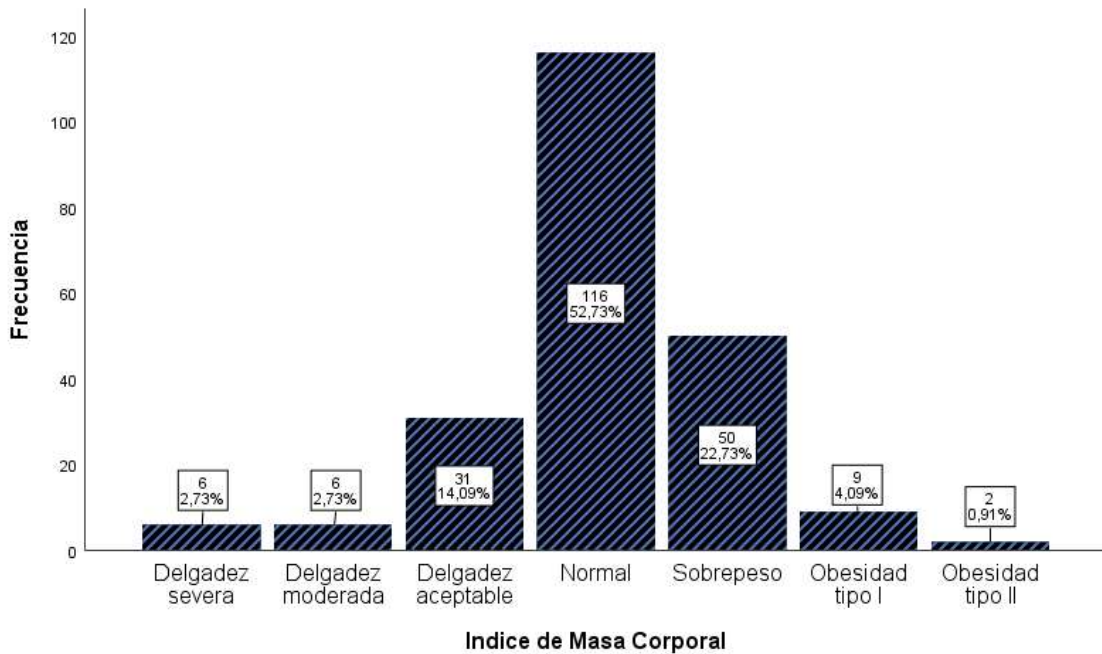
**Gráfico 2. Distribución de edad en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.4 Categorización de pacientes según IMC

Existe una gran predisposición a mantener el peso dentro de parámetros de normalidad, 52 % equivalente a 116 pacientes. Mantiene una curva de normalidad con pesos en los extremos en similares valores. Sobrepeso es el segundo valor más alto con 22,7 % (50 pacientes). El 75 % de los pacientes se encuentran entre peso normal y sobrepeso. Ver gráfica 3.



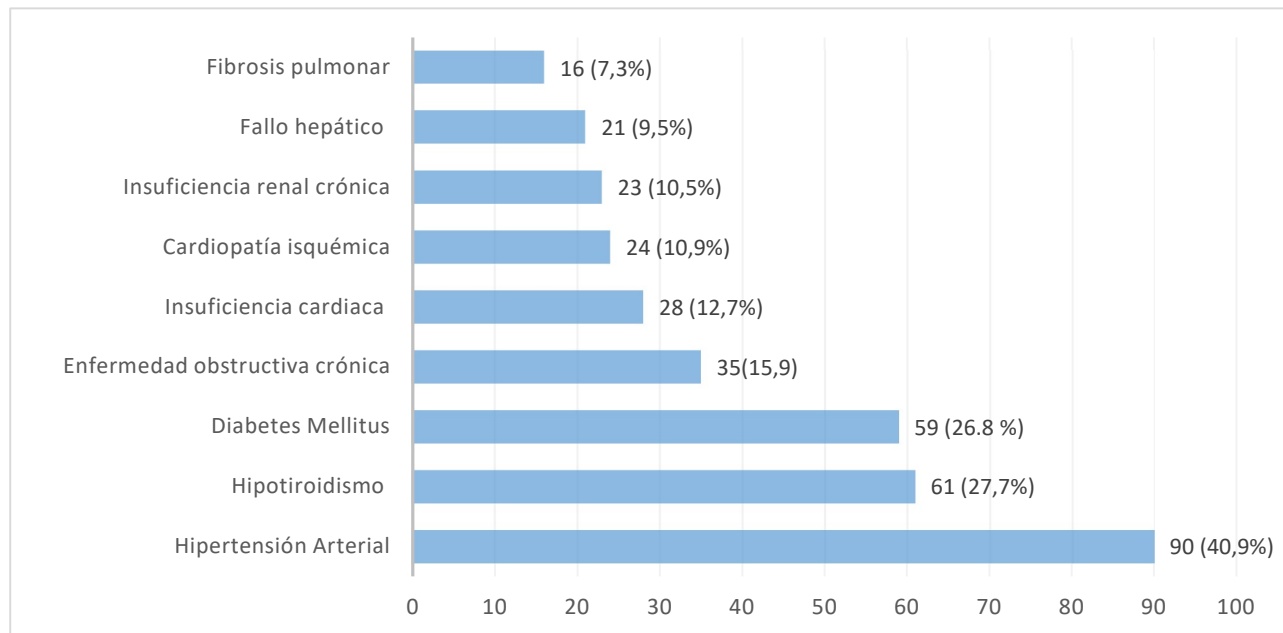
**Gráfica 3. Distribución de frecuencia de IMC en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.5 Distribución de comorbilidades presentes en la población estudiada.

Dentro de las comorbilidades presentes en la población, la mayoría presentó afectación cardiovascular: hipertensión, falla cardíaca y cardiopatía isquémica representan 142 pacientes (64,5 %), enfermedades metabólicas en 120 pacientes (54,5%), enfermedades respiratorias en 51 casos lo que representa al 23% de la población estudiada. Gráfico 4.



**Grafica 4. Distribución frecuencia de comorbilidades en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.6 Características de los 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.

De los pacientes estudiados, la neoplasia más común era de tipo sólido con 65.5%.

Con respecto al índice de severidad de bacteriemia- Pitt, se obtuvo que la mayoría de pacientes tienen valores mayores a 2 (86.3%), lo que caracteriza una mayor gravedad del cuadro, como se puede apreciar en la tabla 6.

**Tabla 6. Características clínicas de pacientes del estudio.**

Características	Total N =220	Porcentaje
<b>Tipo de neoplasia</b>		
Tumor sólido	144	65.5 %
Hematológico	76	34.5 %
<b>Índice de bacteriemia PITT</b>		
1	19	8.6 %
2	54	24.5 %
3	47	21.4 %
4	37	16.8 %
5	30	13.6 %
6	22	10.0 %
7	9	4.1 %
8	1	0.5 %
9	1	0.5 %
<b>Puerta de entrada de bacteriemia</b>		
No conocido	25	11.4 %
Sistema nervioso	6	2.7 %
Vascular	19	8.6 %
Respiratorio	51	23.2 %
Urinario	60	27.3 %
Abdominal	16	7.3 %
Osteoarticular	7	3.2 %
Piel y partes blandas	26	11.8 %
Herida quirúrgica	10	4.5 %
<b>Origen de bacteriemia</b>		
Comunitario	78	35.5 %
Nosocomial	142	64.5 %

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

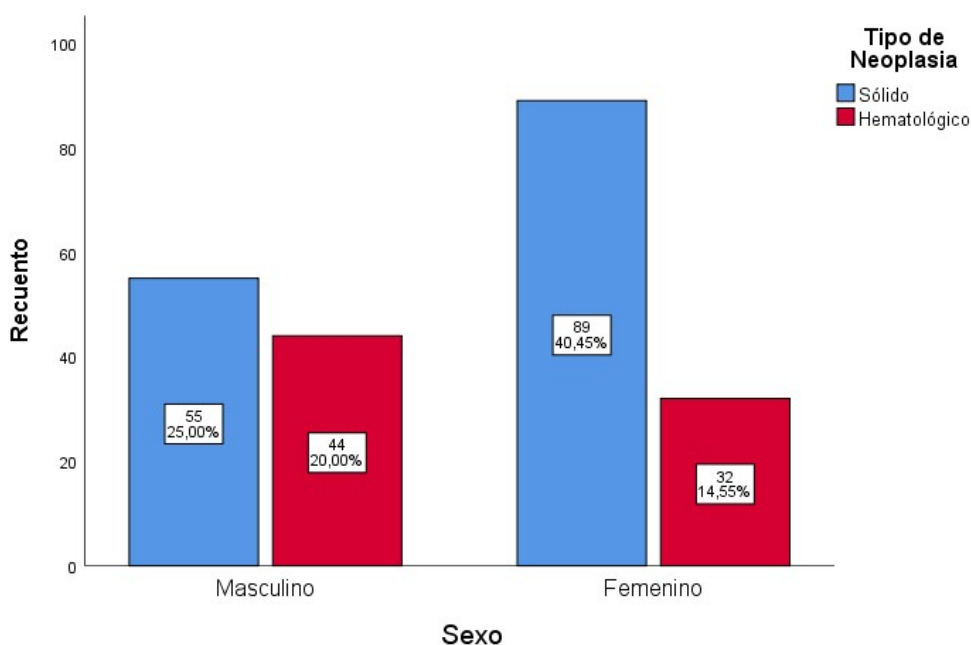
**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.7 Distribución de frecuencia de tipo de neoplasia en relación a sexo.

La mayoría de los pacientes con bacteriemia, presentaron una neoplasia de tipo sólido: 144 pacientes (65,5%). De los tumores sólidos, hay predominancia en el sexo femenino con 89 casos (40,45%).

En los pacientes con neoplasias de tipo hematológico, de un total de 76 pacientes (34,5%), se observa más casos de bacteriemia en el sexo masculino con 44 pacientes que representa el 20%.

Ver gráfico 5.



**Gráfico 5. Distribución de frecuencia de tipo de neoplasia en relación a sexo en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

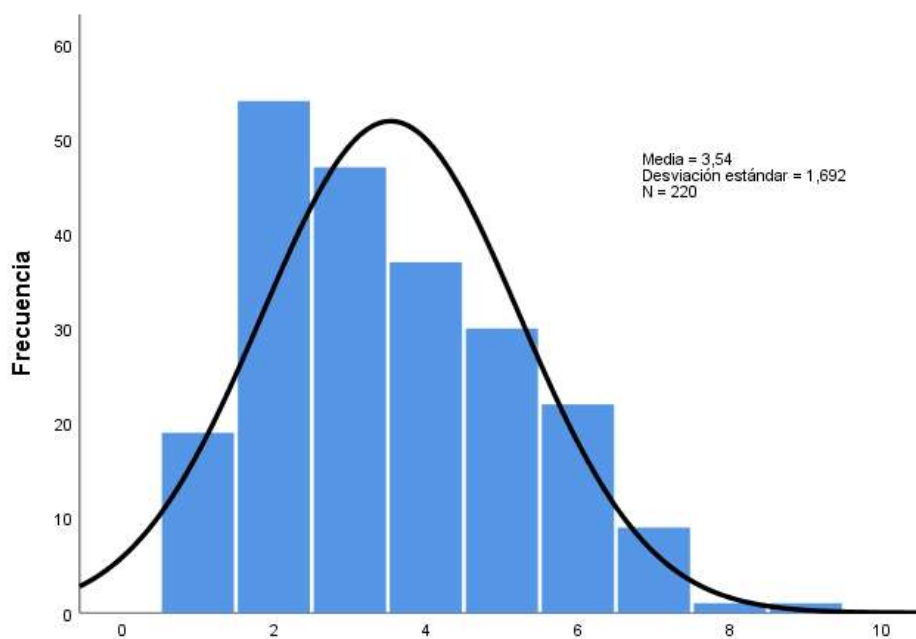
**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.8 Distribución de frecuencia de índice de severidad de bacteriemia de PITT

En el índice de bacteriemia de PITT se aprecia una media de 3,54, con una desviación estándar 1,62.

La mayoría de los pacientes se encuentran en los grupos con PITT 2 al 6. Siendo más frecuente, el grupo con valor 2 con el 24,5 % de la muestra. Los grupos mayores a un valor de 8 puntos, corresponden al 1 %. Ver gráfico 6.



**Gráfico 6. Distribución de frecuencia de índice de severidad de bacteriemia de PITT en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

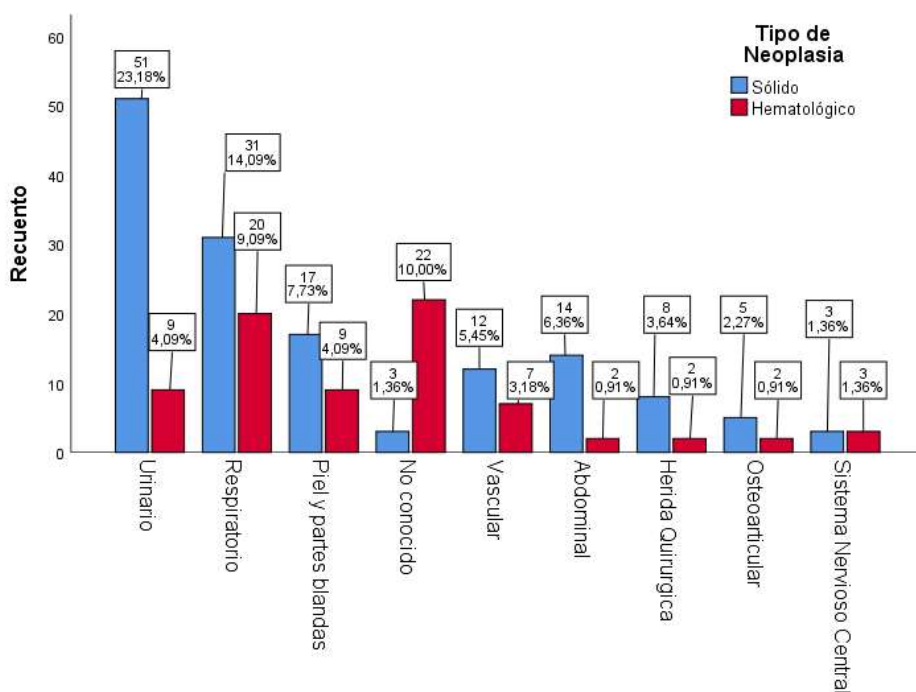
**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.9 Distribución de frecuencia puerta de entrada de bacteriemia en relación a tipo de neoplasia.

Presentaron mayor predisposición por enfermedades respiratorias y urinarias, en el grupo general. En pacientes con neoplasias sólidas, el 23 % presenta infección de foco urinario (51 pacientes), 14% tuvieron infección de foco respiratorio (31 pacientes).

En el caso de los tumores hematológicos, la puerta desconocida representa el 88%. Ver gráfico 7.



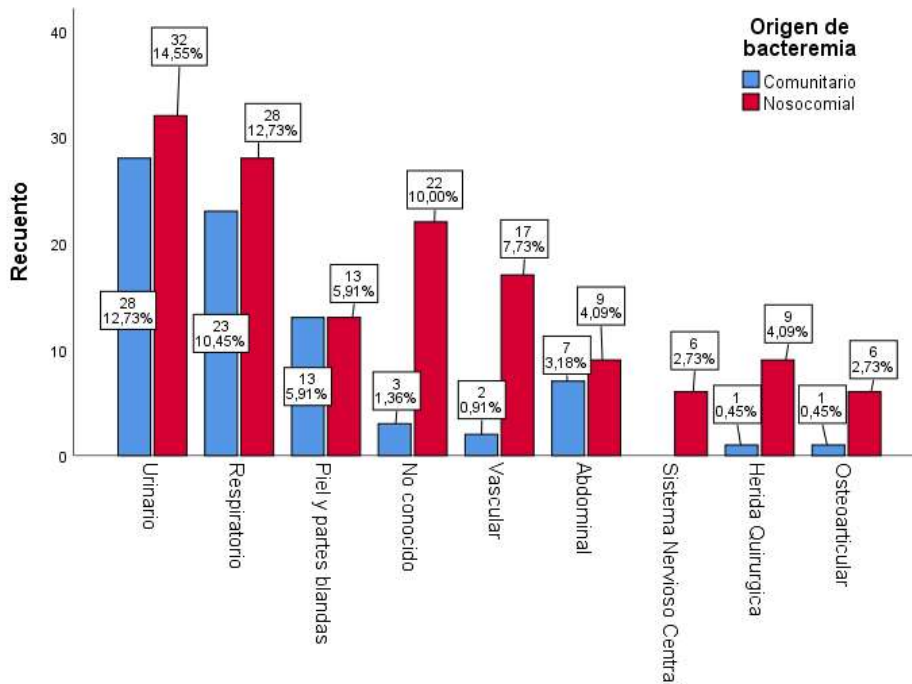
**Gráfico 7. Distribución de frecuencia puerta de entrada de bacteriemia en relación a tipo de neoplasia en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.10 Distribución de frecuencia puerta de entrada de bacteriemia en relación al origen de la bacteriemia

Se aprecia un predominio de infecciones nosocomiales que equivale al 64.5% de los pacientes ingresados al estudio. Las infecciones de origen urinario representan 14,55% e infecciones respiratorias con 12,73%. Cabe notar que las infecciones de foco no determinado y las infecciones de acceso vascular representan un porcentaje elevado de las infecciones nosocomiales. Ver Gráfico 8.



**Gráfico 8. Distribución de frecuencia puerta de entrada de bacteriemia en relación al origen de la bacteriemia en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.11 Características de laboratorio en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA

##### Quito.

Dentro de los exámenes complementarios realizados, se observó valores de albúmina normales en el 50,9 % de los pacientes, la función renal adecuada se apreció en 150 pacientes. Leucocitosis se evidenció en el 41,8 % de los pacientes con bacteriemia. Dentro del diferencial celular de los leucocitos, los neutrófilos se mantuvieron dentro de rango de normalidad o neutrofilia en el 71,4 % de los pacientes. Y en los pacientes neutropénicos se gradúa la severidad en tumores sólidos y hematológicos como se muestra en la tabla 7.

**Tabla 7. Características de hallazgos en laboratorio**

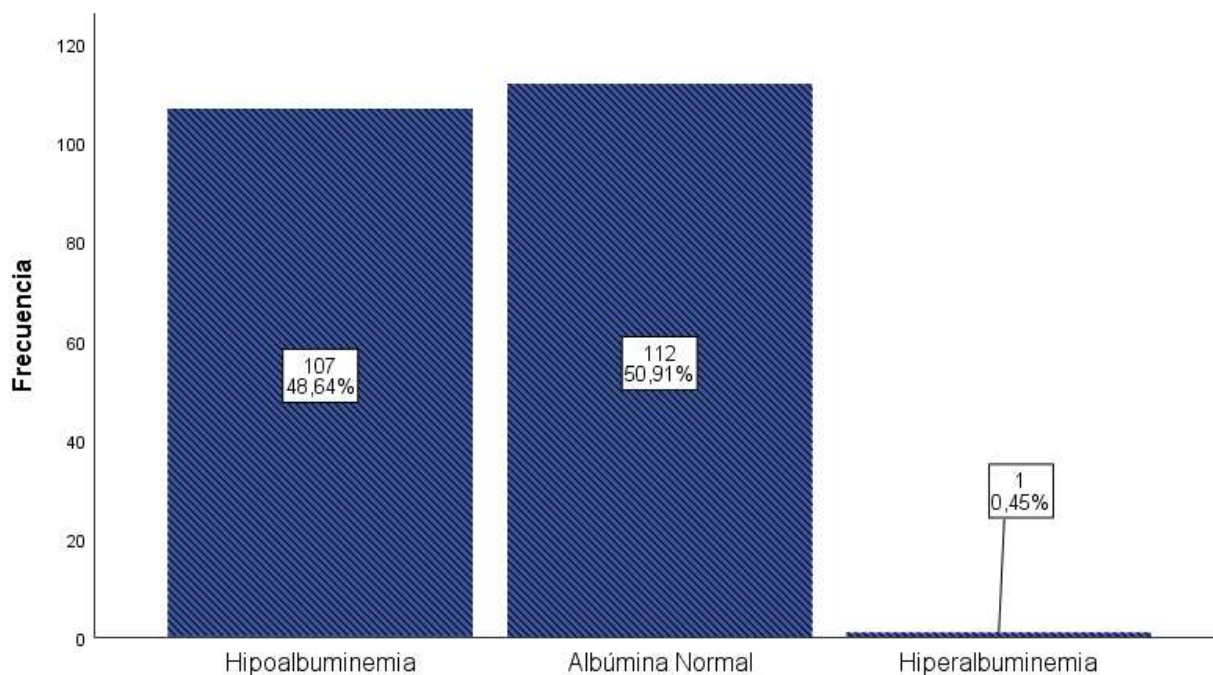
Características	Total N =220	Porcentaje
<b>Albúmina</b>		
Hipoalbuminemia	107	48,6 %
Albúmina normal	112	50,9 %
Hiperalbuminemia	1	0,4 %
<b>Función renal</b>		
Falla renal < 60 ml/min/1.73	70	31,8 %
Función normal > 60 ml/min/1.73	150	68,2 %
<b>Leucocitos</b>		
Leucopenia	74	33,6 %
Leucocitos normales	54	24,5 %
Leucocitosis	92	41,8 %
<b>Neutrófilos</b>		
Normal	157	71,4 %
Neutropenia leve	3	1,36 %
Neutropenia moderada	17	7,7 %
Neutropenia severa	43	19,5 %
<b>Escala de CISNE</b>		
Riesgo bajo	1	5.3 %
Riesgo intermedio	4	21.1 %
Riesgo alto	14	73.6 %
<b>Escala de MASCC</b>		
Bajo riesgo	3	7.3 %
Alto riesgo (No bajo riesgo)	38	92.7 %

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.12 Distribución de frecuencia de valores de albumina.

Con respecto a la frecuencia de valores de albúmina en los pacientes, la mayor parte tienen valores normales, aunque en 48,6% presentaron hipoalbuminemia. Como se aprecia en el gráfico 9



**Gráfico 9. Distribución de frecuencia de valores de albumina en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

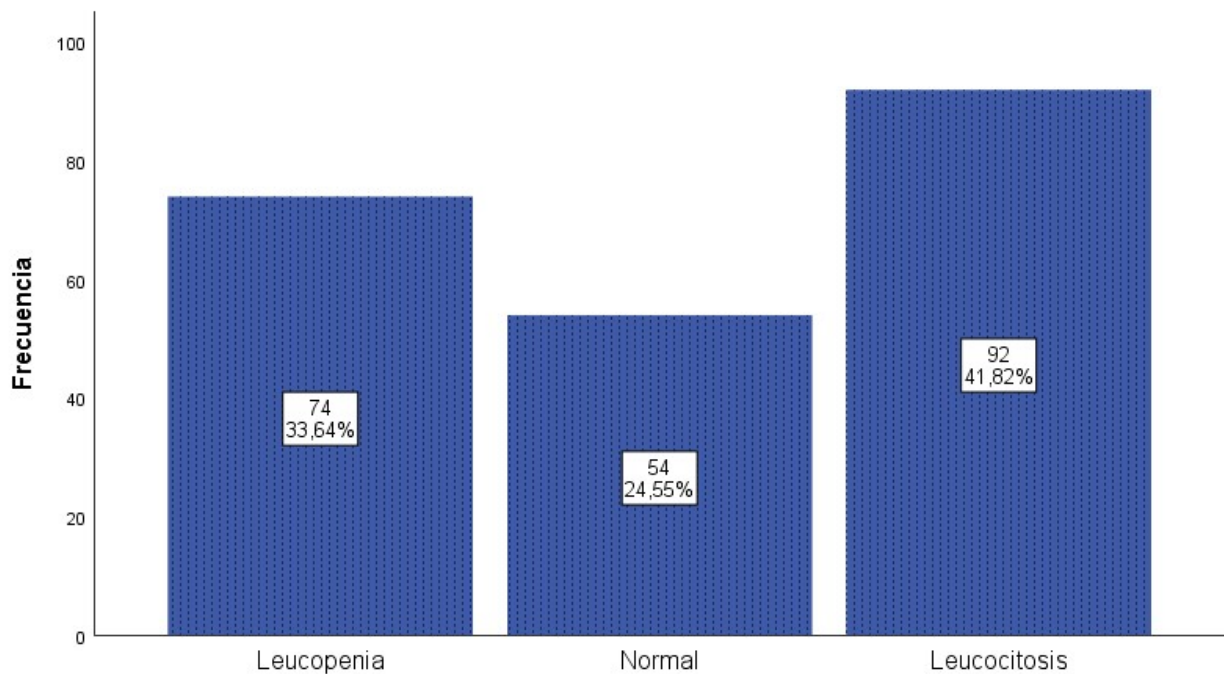
**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.13 Distribución de frecuencia de valores de leucocitos y neutrófilos.

De los 220 pacientes, el 24,55% de los pacientes de la muestra presentaron valores dentro de la normalidad, el 41,82 % presento leucocitosis, el 33,6 % neutropenia. Gráfico 10.

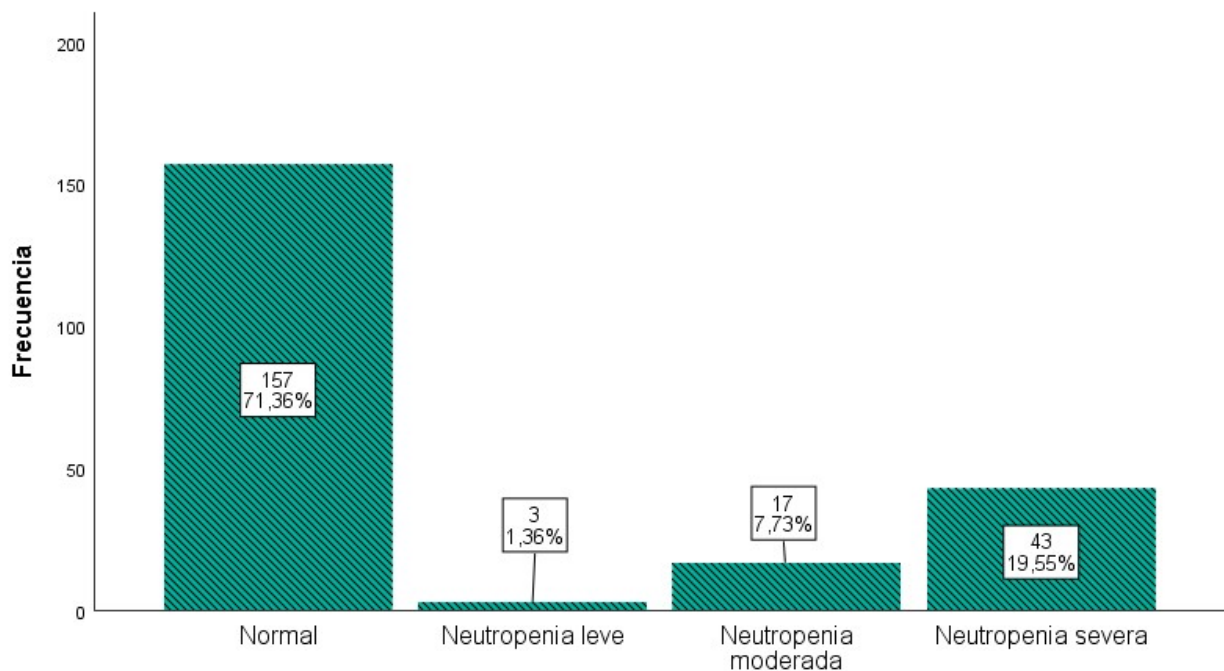
Además se representa los valores de neutrófilos, donde neutropenia se encontró en 28,64% de los pacientes y de este grupo el 19,55 % presentaron neutropenia severa, gráfico 11.



**Gráfico 10. Distribución de frecuencia de valores de leucocitos y neutrófilos en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).



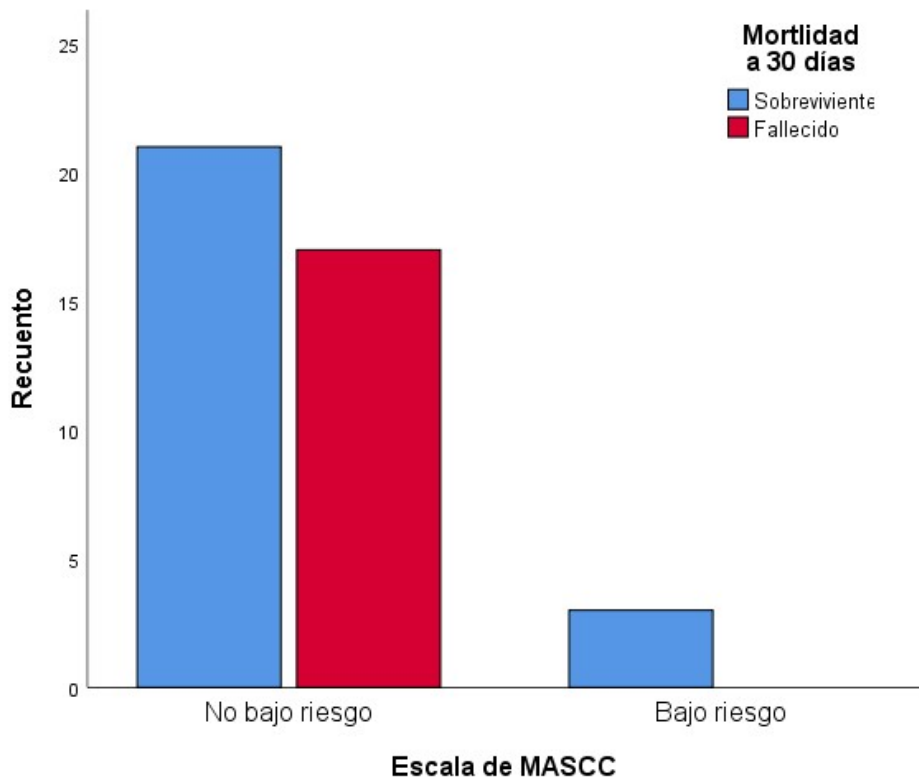
**Gráfico 11. Distribución de frecuencia de valores de leucocitos y neutrófilos en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### **4.14 Distribución de mortalidad, en relación al índice de severidad de neutropenia febril en paciente con neoplasia hematológica, MASCC.**

Presenta un recuento total de 41 pacientes con neutropenia febril de tumor hematológico. De estos, el 58 % de los pacientes sobrevive tras observación de 30 días. Se cataloga en “bajo riesgo” al índice de MASCC sobre 21. En el “no bajo riesgo”, se aprecia mortalidad de 17 pacientes lo que equivale al 100%.



**Gráfico 12. Distribución de mortalidad en relación índice de severidad de neutropenia febril en paciente con neoplasia hematológica, MASCC.**

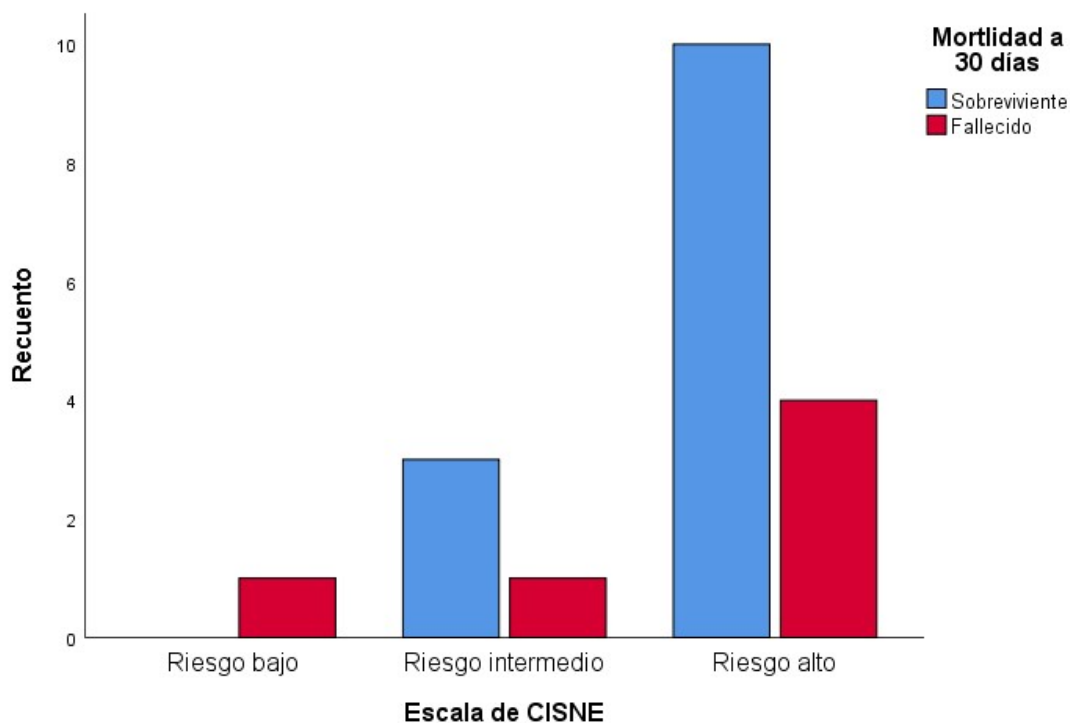
**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.15 Distribución de mortalidad en relación índice de severidad de neutropenia febril en paciente con neoplasia sólida, CISNE.

Pacientes con tumor sólido, 19 presentaron neutropenia febril. De los cuales apenas 6 presentaron mortalidad a los 30 días de seguimiento lo que equivale al 31,5 % de los pacientes con neutropenia.

De este grupo de pacientes fallecidos el 66,7 % presento valor en la puntuación en la escala de CISNE sobre 3 lo que lo cataloga como riesgo alto.



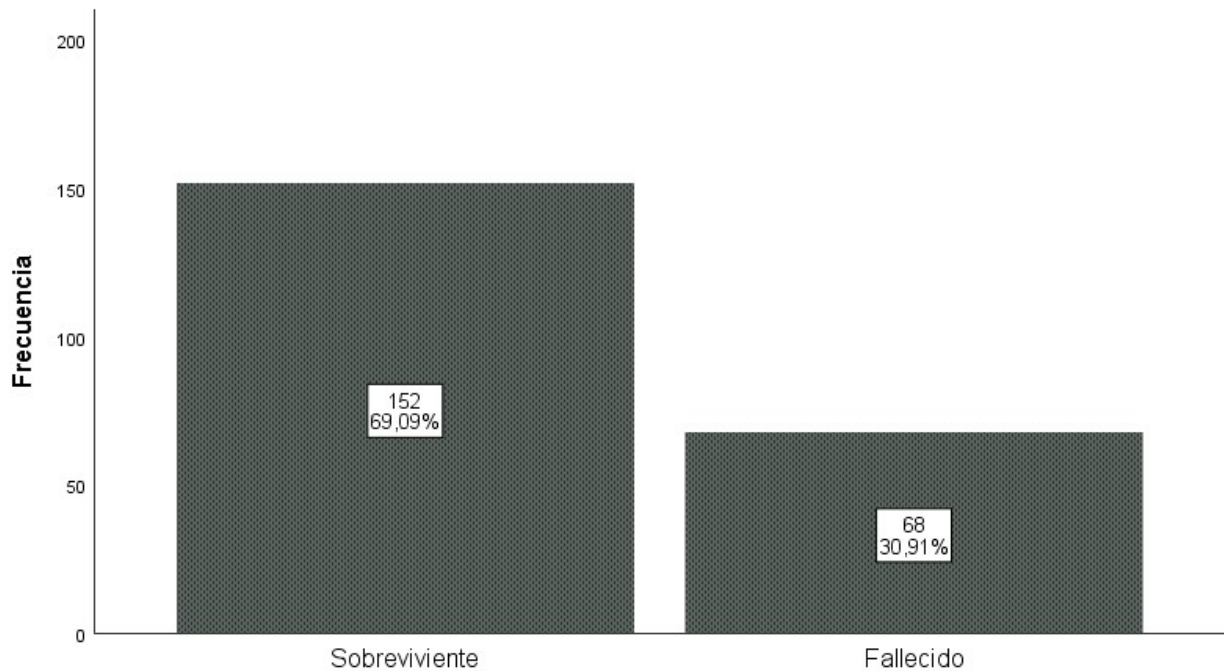
**Gráfico 13. Distribución de mortalidad en relación índice de severidad de neutropenia febril en paciente con neoplasia sólida, CISNE.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.16 Distribución frecuencia de mortalidad en 220 pacientes con bacteriemia.

La mortalidad global en pacientes oncológicos con bacteriemia fue de 30,91 % de la población de estudio. Como se aprecia en el gráfico 14.



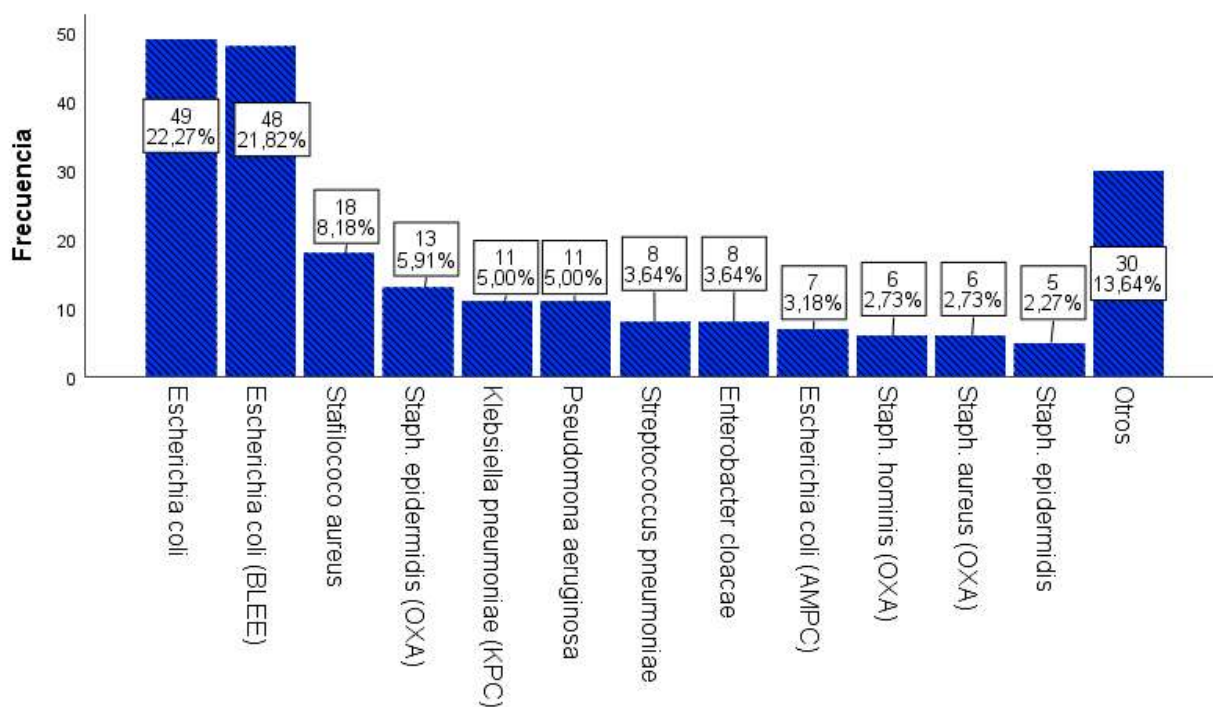
**Gráfico 14. Distribución frecuencia de mortalidad en 220 pacientes con bacteriemia en SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.17 Distribución frecuencia bacterias aisladas en cultivos, tiempo de entrega de hemocultivos en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.

Se identificaron 33 tipos de bacterias distintas, predominaron E. coli, con espectro distinto de resistencia, lo que representa el 47,27 % de las bacterias aisladas. La segunda bacteria con más prevalencia fue Stafilococo Aureus con 11,41 %. Se aprecia la distribución de bacterias y espectro de resistencia en el gráfico 15.

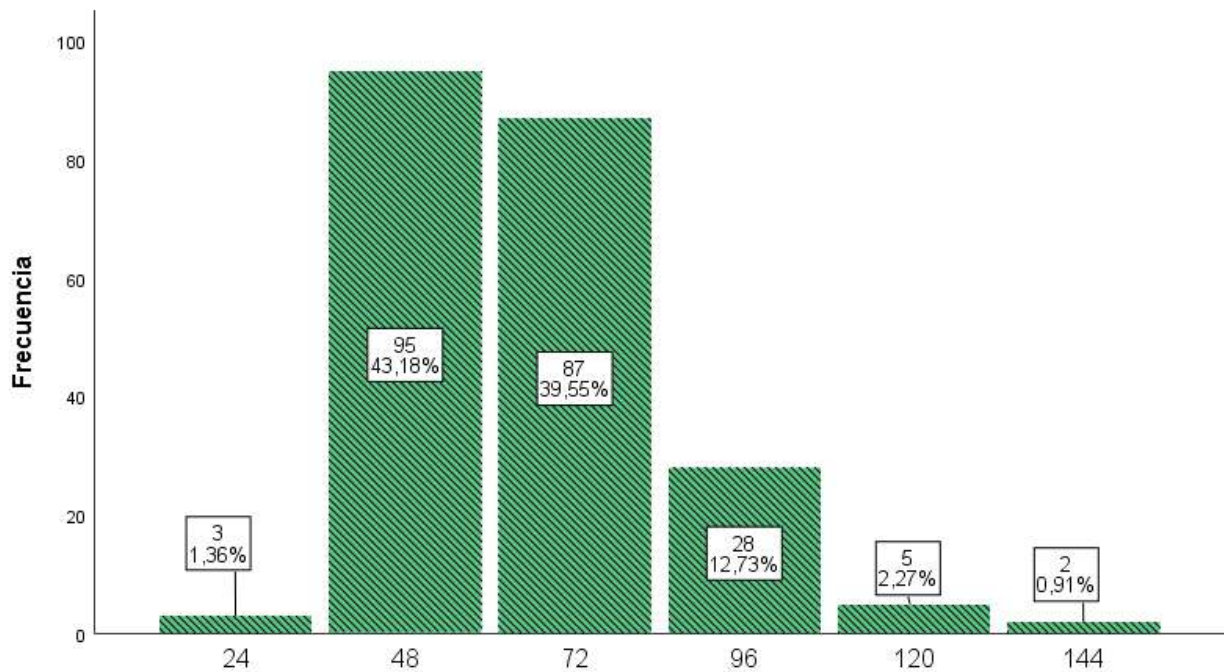


**Gráfico 15. Distribución frecuencia bacterias aisladas en cultivos en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

Dentro del estudio se valoró el tiempo de espera entre la toma del hemocultivo y la entrega de resultados. En el gráfico 16, podemos observar las frecuencias y porcentajes del tiempo que tomó, reportar el resultado en el sistema médico.



**Gráfico 16. Distribución frecuencia de tiempo de entrega de hemocultivos en 220**

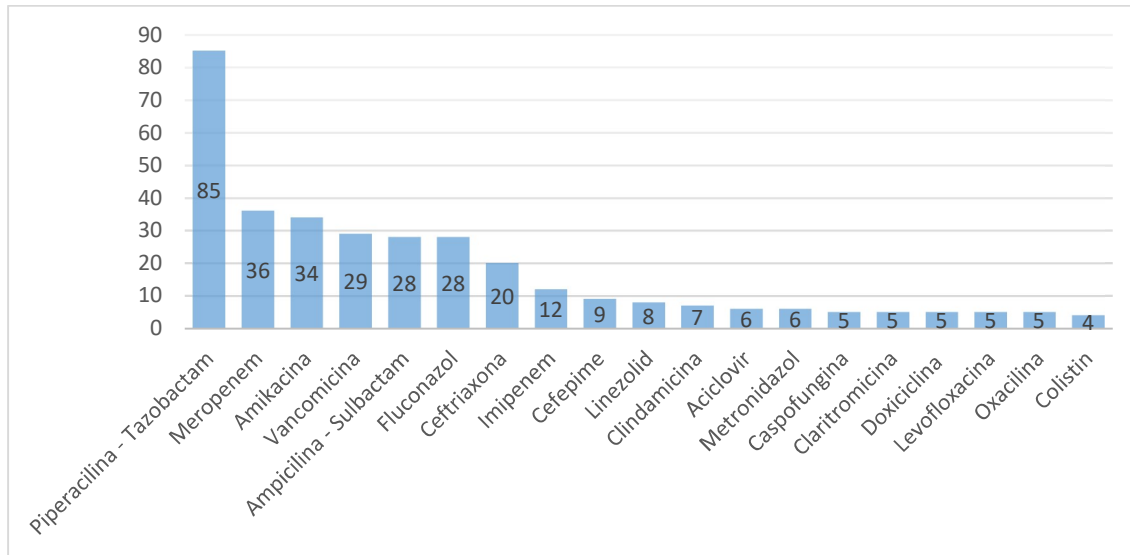
**pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.18 Antibióticos empíricos usados en los pacientes con bacteriemia y modificación de tratamiento con resultado de cultivos.

De modo empírico, se eligen antibióticos de amplio espectro, el antibiótico de elección fue Piperacilina /Tazobactam con una frecuencia de 85 casos, Gráfico 17.

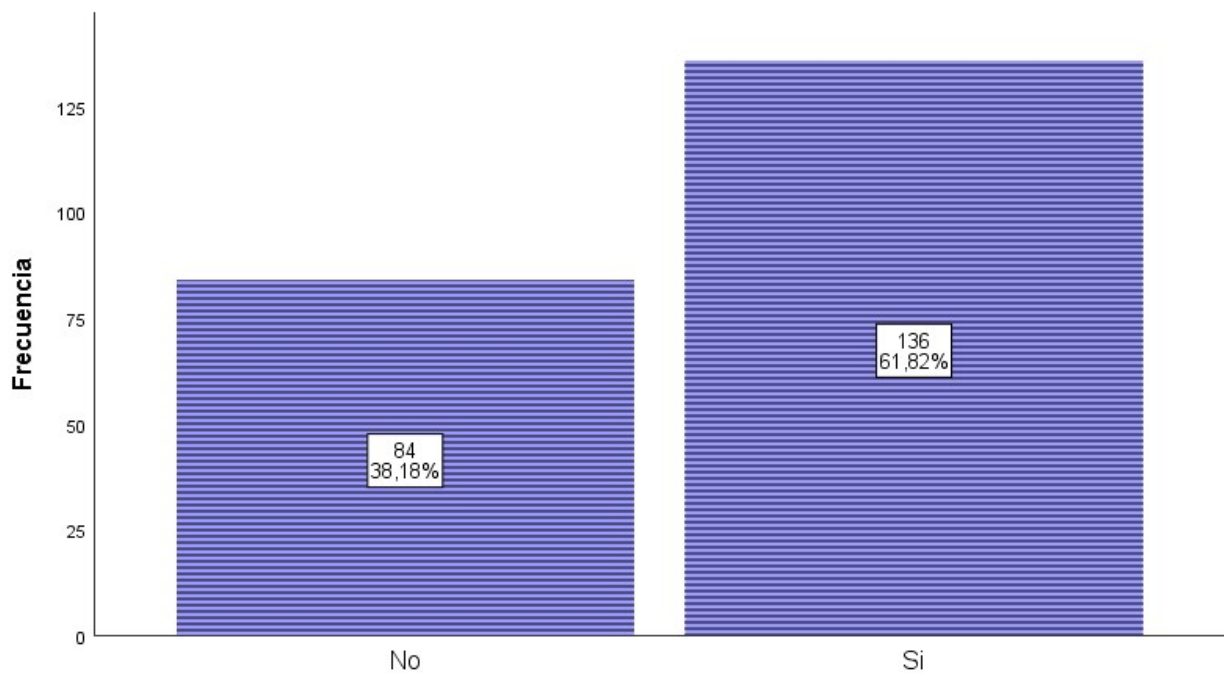


**Gráfico 17. Distribución frecuencia de uso de antibiótico empírico en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

La modificación de tratamiento se dio en 61,8% de los casos. Gráfico 18.

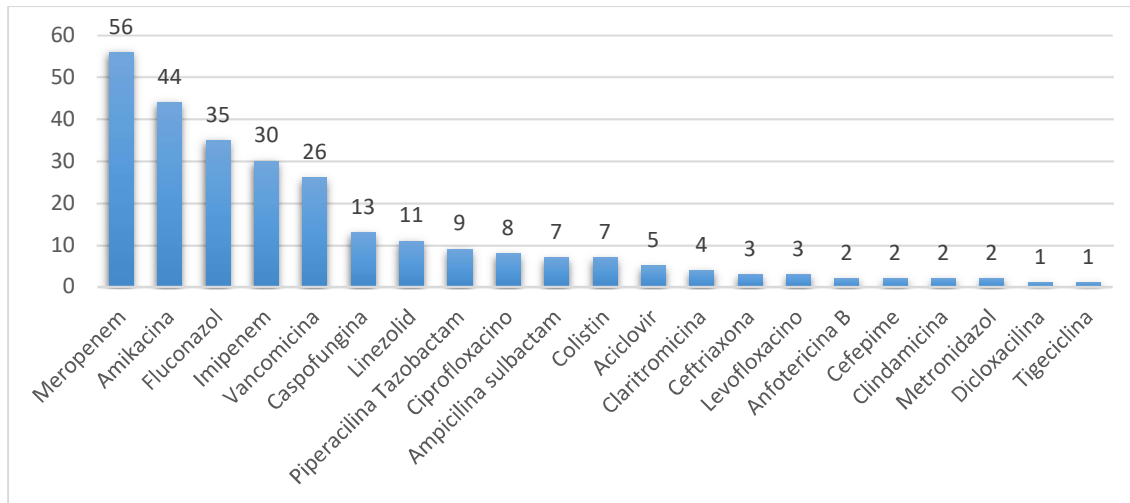


**Gráfico 18. Distribución frecuencia de modificación de tratamiento antibiótico en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

Se modifica tratamiento con elección a Carbapenémicos, Amikacina, Vancomicina, se asocia Fluconazol o Caspofungina en la mayor parte de casos. Gráfico 19.



**Gráfico 19. Distribución frecuencia de modificación de tratamiento antibiótico en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

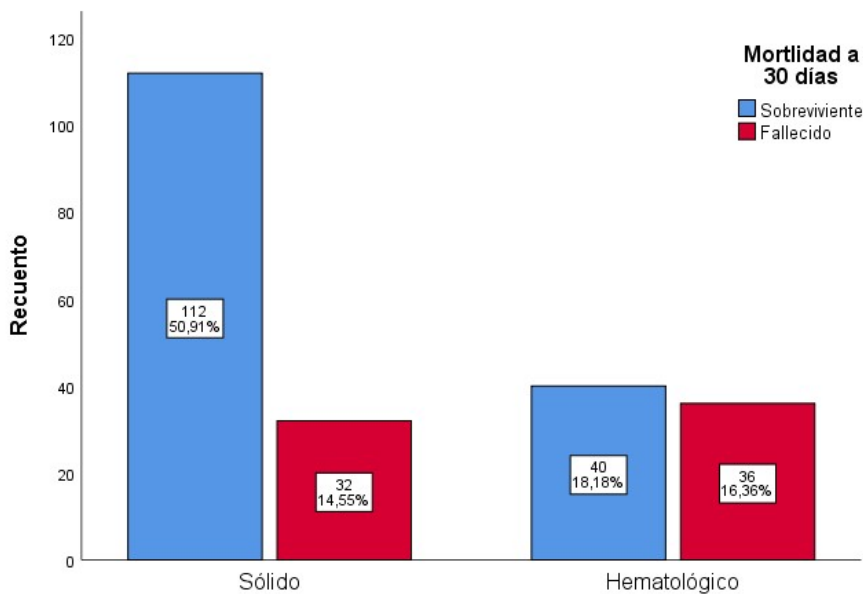
**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.19 Distribución frecuencia de mortalidad a 30 días, en relación al tipo de neoplasia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.

Hay mayor mortalidad a 30 días durante el proceso infeccioso en pacientes con neoplasia de origen hematológico 16,36% vs 14,55% en relación a tumores sólidos. Esta asociación es estadísticamente significativa, con una p menor a 0,05.

Los tumores sólidos presentaron mayor tasa de supervivencia a 30 días en comparación a los hematológicos 50,91% vs 18,18% esta relación a su vez es estadísticamente significativa con una p menor a 0,05. Esto se puede apreciar en el gráfico 20.



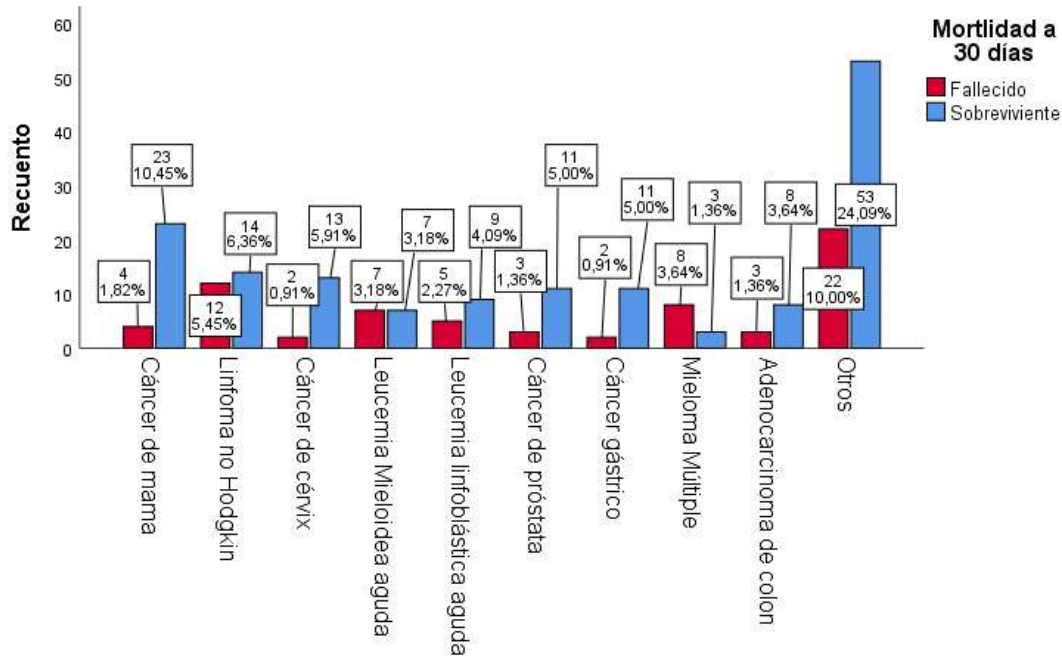
**Gráfico 20. Distribución frecuencia de mortalidad en relación al tipo de neoplasia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

**4.20 Distribución frecuencia de mortalidad en relación a neoplasia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

En relación directa a la neoplasia se asoció mayor mortalidad a los linfomas no Hodgkin y a leucemias tanto mieloideas como linfoideas con mortalidad agrupada de 14,54 %. La neoplasia sólida de mama dentro de los tumores sólidos, presentó supervivencia de 10,45 %. Esto se puede apreciar en el gráfico 21.



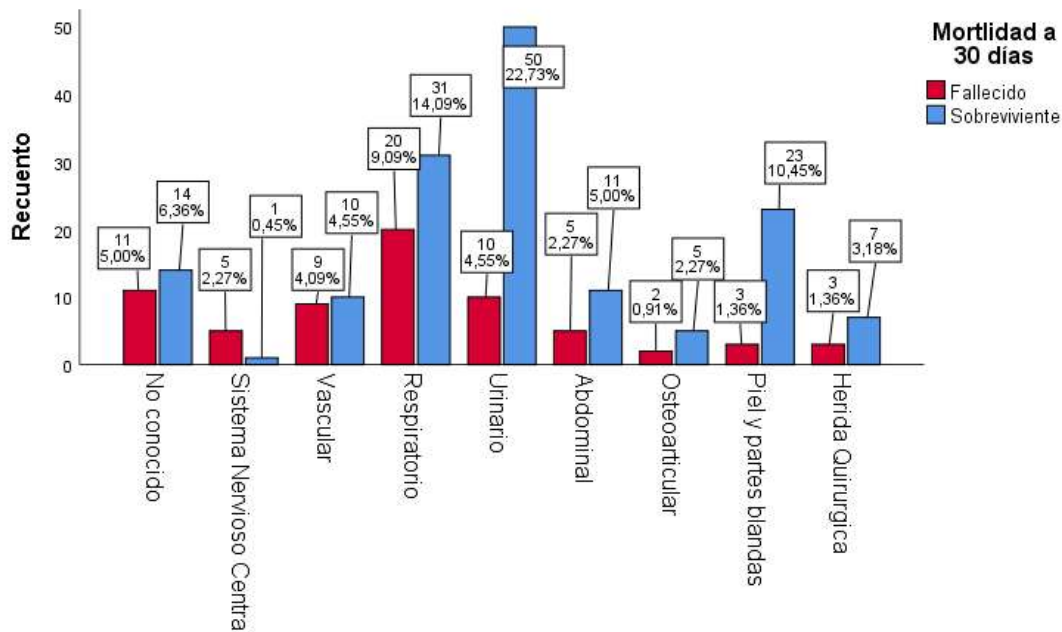
**Gráfico 21. Distribución frecuencia de mortalidad en relación a neoplasia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

**4.21 Distribución de mortalidad en relación a puerta de entrada de bacteriemia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

La puerta de entrada de bacteriemia muestra que los de foco no conocido, a nivel de sistema nervioso central, vascular respiratorio y urinario son las que presentaron mayor mortalidad general en relación al resto de grupo de estudio, como se aprecia en el gráfico 22. El grupo de mayor mortalidad general fue el de origen respiratorio con el 9,09 % y el de mayor supervivencia es el urinario con 22,73 %.



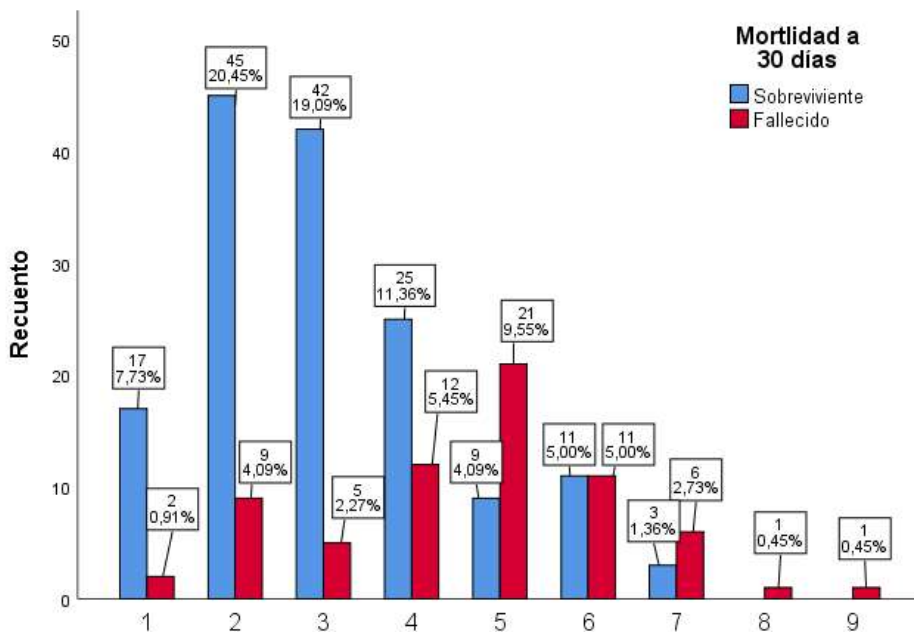
**Gráfico 22. Distribución de mortalidad en relación a puerta de entrada de bacteriemia en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

**4.22 Distribución de índice de bacteriemia de PITT en relación a mortalidad a 30 días en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.**

La mortalidad a 30 días, aumenta con valores sobre 4, con mortalidad de 5,45%. Y a partir de la misma aumenta la mortalidad como se observa en el gráfico 23. Esta asociación es estadísticamente significativa con una p menor a 0,05.



**Gráfico 23. Distribución de índice de bacteriemia de PITT en relación a mortalidad a 30 días, en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.**

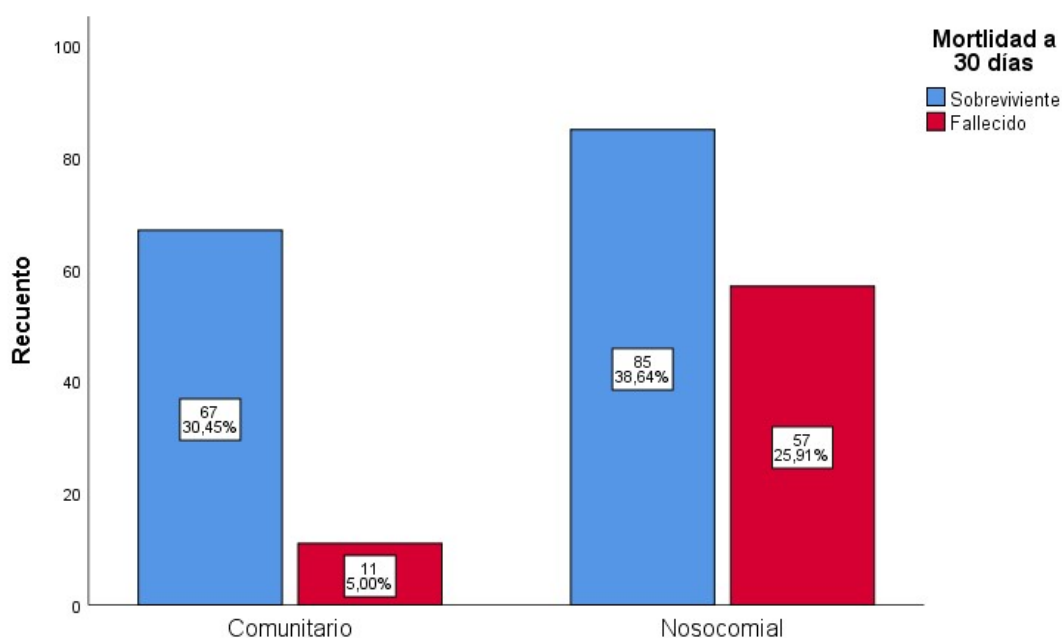
**En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.23 Distribución de origen de bacteriemia en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.

El origen de la bacteriemia es comunitario en el 35,5 % vs nosocomial 64,5 %. Esta relación entre el origen de bacteriemia y mortalidad es significativa ya que muestra una p menor a 0,05. Como podemos evidenciar en el gráfico 24.



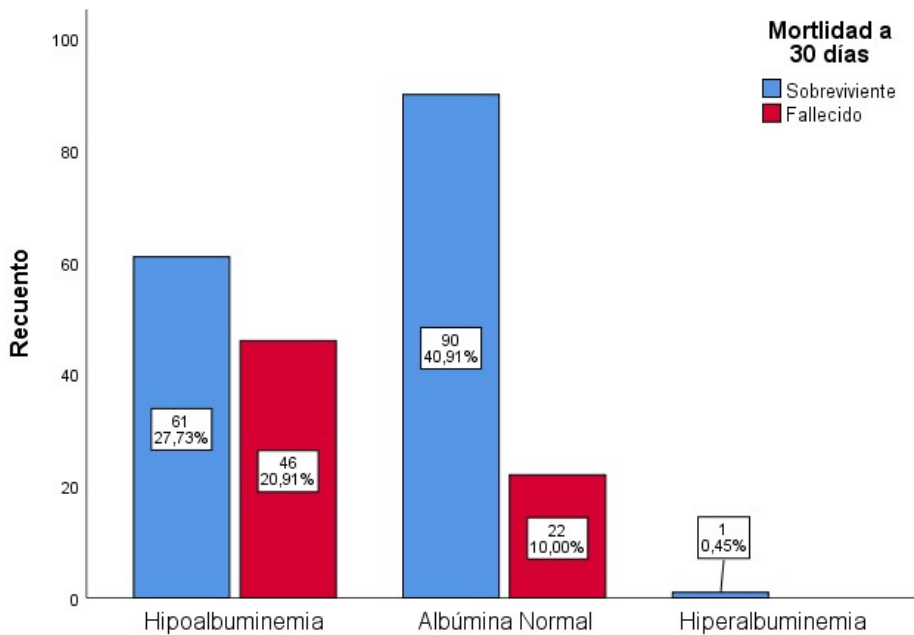
**Gráfico 24. Distribución de origen de bacteriemia en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.24 Distribución de albúmina en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.

Los valores normales de albúmina son los que mayor representación muestran en la población de estudio, sin embargo, en el grupo de hipoalbuminemia es donde se observa mayor mortalidad con el 20,91 %. El de mayor supervivencia, lo encontramos en el grupo de albúmina que se encontraba en rangos de normalidad con el 40,91 % esto se puede apreciar en el siguiente gráfico (25). Esta asociación es estadísticamente significativa con una p menor a 0,05.



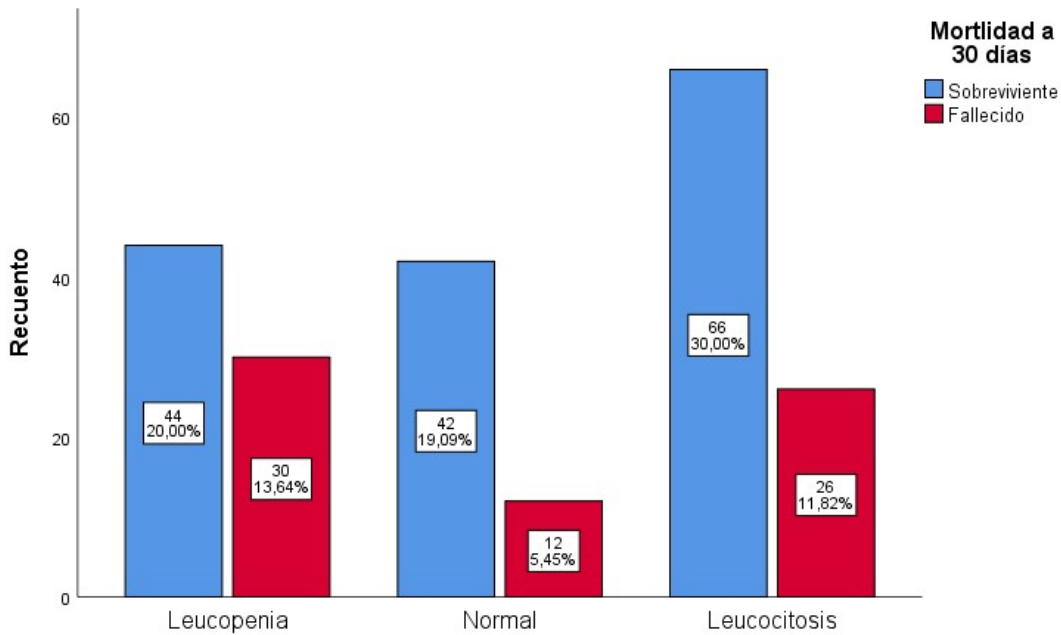
**Gráfico 25. Distribución de albúmina en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.25 Distribución de leucocitos en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.

La mortalidad en relación al valor de los leucocitos. Existe una distribución en el grupo de leucocitosis y leucopenia. Con 11,82 % y 13,64 % respectivamente. Como se muestra en el gráfico 26. Esta asociación no es estadísticamente significativa. El grupo de leucocitosis presentó mayor probabilidad de supervivencia con el 30 % y el de mayor mortalidad es en el grupo leucopenia como ya se había indicado previamente.



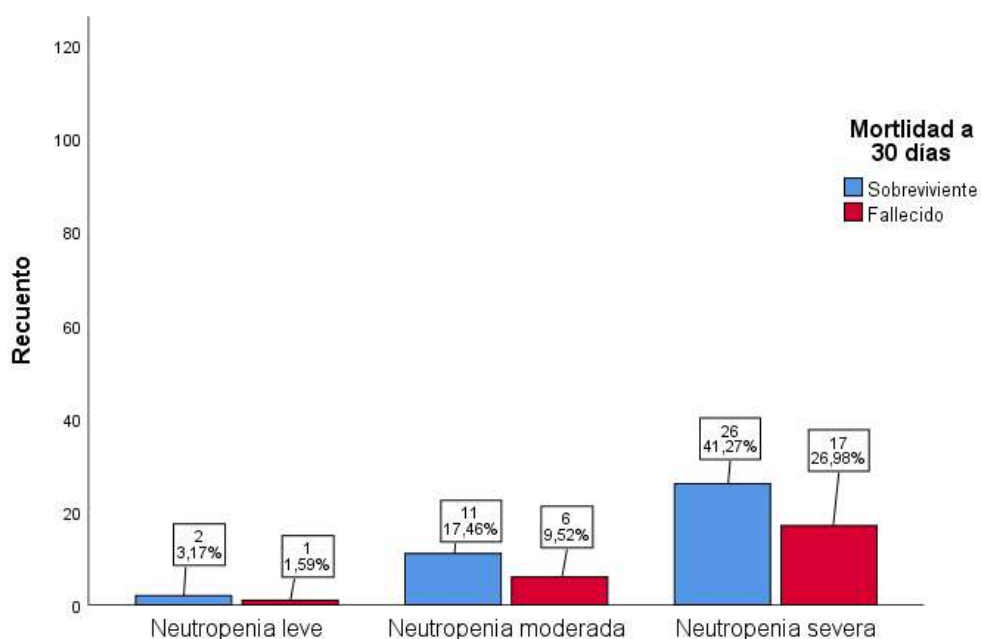
**Gráfico 26. Distribución de leucocitos en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.26 Distribución de neutrófilos en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.

Se evidencia neutrófilos normales en el 71,4 % de los pacientes, el restante fueron neutropénicos. En relación a la mortalidad se observa un incremento progresivo desde neutropenia moderada y severa. Con el 9,52 % y el 26,98 % respectivamente. Como se aprecia en el gráfico 27. Esta asociación entre mortalidad y grado de neutropenia no es estadísticamente significativa.



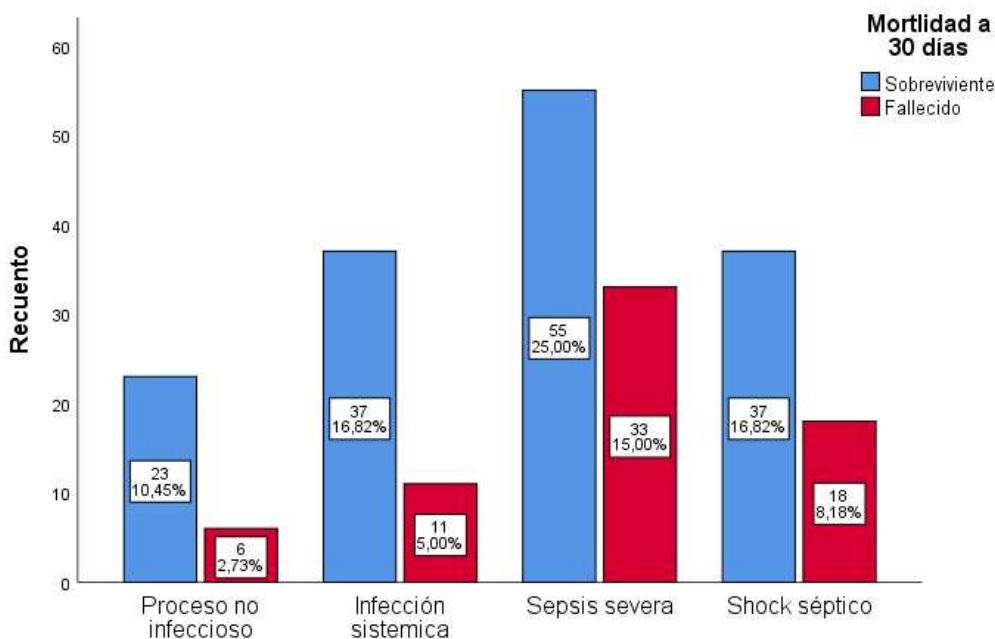
**Gráfico 27. Distribución de neutrófilos en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

#### 4.27 Distribución de procalcitonina en relación a mortalidad a 30 días en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia.

En el grupo de “proceso no infeccioso” la mortalidad representa el 2,73 % mientras que en el grupo choque séptico esta representa el 8,18%. El grupo con mayor tasa de mortalidad es sepsis severa con el 15,0 %. Como se puede apreciar en el siguiente gráfico (28). Esta asociación no es significativa.



**Gráfico 28. Distribución de procalcitonina en relación a mortalidad en 220 pacientes oncológicos con bacteriemia. En SOLCA Quito 2016-2018.**

**Fuente:** Sistema de Historias Clínicas Hospital SOLCA Quito

**Elaborado por:** González R. (2020).

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

El estudio para determinar factores asociados a mortalidad a 30 días en pacientes oncológicos con bacteriemia, incluyó a 651 pacientes hospitalizados en el Hospital SOLCA de la ciudad de Quito, durante el periodo de noviembre 2016 a noviembre del 2018, con diagnóstico de bacteriemia que fue determinado mediante la presencia de hemocultivos positivos, tras cumplir con los criterios de inclusión, se llegó a la muestra final de 220 pacientes.

La mortalidad general se presentó en el 30,9 % de los pacientes. Este resultado puede ser contrastado con Beda Islas-Muñoz et al. Que ha determinado que la prevalencia de bacteriemia varía entre el 11 al 38% y la mortalidad puede ascender hasta el 40% en las series, que se correlaciona con la población oncológica de estudio.

La presencia de bacterias multirresistentes, consecuencia del uso irracional de antibióticos sumado a varios factores ha incrementado a morbilidad y mortalidad por bacteriemia en la población general y más aún en el oncológico. Lo que obliga a conocer la epidemiología local además el perfil de resistencia. El estudio Adrianzén et al. reporta que la mortalidad en el grupo de cepas productoras de BLEE fue del 63,3%. Mientras que la mortalidad a bacterias BLEE es del 32.72 %.

La presencia de comorbilidades en el estudio de mortalidad por bacteriemia a 30 días demostró que la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica se presentó con mayor prevalencia y se encontró en 142 casos lo que representa el 64,5 % de las comorbilidades. Las patologías endocrino metabólicas presentaron 120 casos de los cuales concurren y representa el 54,5 % de los pacientes con comorbilidades. A su vez las patologías respiratorias sea Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis pulmonar se presentaron en el 23,2 % de los pacientes. Por último, los pacientes que durante su estancia hospitalaria presentaron como comorbilidades fallo hepático fueron del 9,5% y fallo renal 10,5 %. Cabe indicar que un paciente, podía concurrir con varias comorbilidades al tiempo. Esto contrasta con el estudio de Payeras et al. Quien demostró que en un 66,4% de los pacientes existió al menos una comorbilidad, y la más habitual de ellas fue la diabetes mellitus en 48 casos, seguida de la enfermedad respiratoria crónica y neoplasia, ambas en 21 casos y la presencia de una cardiopatía en 20.

Durante la enfermedad neoplásica se presentan cambios en el metabolismo que justifican procesos inflamatorios crónicos asociados a desnutrición, que en pacientes oncológicos con bacteriemia se justifican por el aumento de la permeabilidad capilar, existiendo una disminución en la albúmina. La hipoalbuminemia se explica, como indicador nutricional además se correlaciona con una pobre respuesta al tratamiento y aumento de la probabilidad de fallecer por bacteriemia. El 48.6 % de los participantes del estudio mostraron hipoalbuminemia, la mortalidad asociada a disminución de albumina fue del 42.99%, OR 1.92 (IC 0.89-2.88)  $p = 0.04$ . Esto se asocia a estudios de desnutrición que reportan que en presencia

de desnutrición moderada a severa existe mortalidad a 30 días con OR 3.45 (IC95% 0.94-12.58)  
(Soeters 2019)

Dados los resultados presentados se correlacionan con un Metanálisis en el cual se incluyeron 90 estudios donde se demostró que valores bajos de albúmina se identifica como predictor de resultados desfavorables. El 48.6% de los pacientes de nuestro estudio presentaron hipoalbuminemia. Al momento del ingreso hospitalario. Y de este grupo existe una mortalidad global de 20,91%. Esta información repercute a nivel infeccioso pues justifica cambios a nivel de farmacocinética y farmacodinamia además de tener un desenlace fatal en infecciones.  
(Soeters 2019)

Dentro del espectro de la valoración nutricional se encuentra además el índice de masa corporal. En nuestro estudio se evidencia que no existe relación significativa entre el valor del índice de masa corporal y la probabilidad de mortalidad por bacteriemia. Sin embargo en estudios multinacionales y en varios centros se aprecia que el índice de masa bajo está relacionado con un peor pronóstico de mortalidad al ingreso independiente de la patología.  
(Takegawa2019a)

No es objetivo de esta tesis, evaluar la causa de los aspectos nutricionales de los pacientes estudiados, al tratarse de un estudio longitudinal. Pero se hipotetiza, que es posible que los pacientes de modo inicial presentan sobrepeso u obesidad, que tras tratamiento sufren

pérdida de peso. Motivo por lo que, en nuestro estudio apreciamos mayor población con IMC normal. (Takegawa2019a)

A nivel de los paraclínicos los valores de leucocitos fueron variables, dentro de los criterios básicos de sepsis, la presencia de leucopenia fue del 33,6 % y leucocitosis en 41,8 %. Dentro del grupo de leucopénicos, la neutropenia pertenece a los factores que más influyen sobre la morbimortalidad de los pacientes. Es así que el 71,4% de los pacientes presentaron neutrófilos normales. Y a su vez neutropenia severa se encontró en el 19,5 %. En relación a los tumores sean sólidos o hematológicos. Se evaluaron las escalas de severidad de neutropenia con las escalas de MASCC y CISNE. (Gustinetti & Mikulska, 2016a)

La escala de MASCC pretende evaluar la probabilidad de complicaciones en paciente neutropénicos con tumor hematológico. El punto de corte según la escala es de 21. Los pacientes con bajo riesgo en nuestro estudio no presentaron mortalidad y la supervivencia fue de 12,5 %. En el grupo de no bajo riesgo la mortalidad se presentó en el 55,37 % de los pacientes. Por la escasa muestra se aplicaron test no paramétricos y los resultados fueron no concluyentes. (Rüegg, 2006)(Kuderer et al., 2006)

La escala de CISNE evalúa la probabilidad de complicaciones en neutropenia con neoplasia sólida. Este se establece en 3 grupos el de bajo riesgo equivale al 5,3% de los pacientes neutropénicos. El riesgo intermedio es del 21,1 % y finalmente el alto riesgo es de 73,7 %. De este grupo el porcentaje de supervivientes es de 71,4 % y el de fallecidos de 28,57 %.  $X^2(2,305)$   $p = 0,31$ . (Rüegg, 2006)

La puerta de entrada que más influyó en el desarrollo de bacteriemias en pacientes oncológicos fueron el urinario y el respiratorio con el 27,3 % y 23,2% respectivamente seguido por el de piel y partes blandas con el 11,8 % y el de origen desconocido en un 11,4%.

Lo que se correlaciona con el estudio de *Muñoz Et al.* En una población de 496 pacientes con bacteriemia en paciente oncológico concluye que los focos más comunes de bacteriemia son el tracto urinario, el tracto respiratorio inferior. De igual forma *Muñoz et al* muestra bacteriemia de origen nosocomial al 66.7 % en comparación a nuestro estudio cuyo valor es de 64,5 %, (Islas-Muñoz et al., 2018)

No existió diferencia significativa sobre el origen de la bacteriemia y la puerta de entrada, en los grupos de infecciones urinario (nosocomial 14.55% y comunitario 12.73%), respiratorio (nosocomial 12.73% y comunitario 10.45%) y de piel y partes blandas (nosocomial 5.91% y comunitario 5.91%). Sin embargo existe un predominio marcado sobre todo en los grupos de herida quirúrgica (nosocomial 4.09% y comunitario 0.45%), origen vascular (nosocomial 7.73% y comunitario 0.91%), sistema nervioso (nosocomial 2.73%, u origen desconocido (nosocomial 10.00% y comunitario 1.36%). Samonis et al en su estudio identifica como principales puertas de origen de bacteriemia en pacientes oncológicos la vía respiratoria y urinaria. Y el entorno hospitalario el más común de origen vascular que incluyeron al catéter implantable, catéter venoso central y de alto flujo para diálisis. La puerta de entrada de origen desconocido representa el 15,5 % de todas las bacteriemias en comparación al estudio de *Nielsen Et al.* Que fue del 22 %. (Nielsen2015a)

Al identificar a agente nosológico 77.3 % fueron bacterias Gram negativas, esto se encuentra en relación con el aumento de las infecciones por este grupo de bacterias sobre todo por las cepas multirresistentes, el 22.7% de las bacterias fueron Gram positivas. Las bacterias que mayor prevalencia de infecciones presento fue *E. coli*. Con el 47,3 % pero este valor incluye a las cepas sensibles con el 22,3% y cepas resistentes con el 25 % para AMP- C y BLEE.

El 41,8 % de las bacterias aisladas presentaron cepas resistentes al tratamiento antibiótico, lo que obligó a modificación del tratamiento antibiótico en varios pacientes. Las cepas productoras de BLEE fueron 21.8 %, y representa al 26,5 % de las causas de muerte como agente nosológico. Las productoras de AMP-C el 3.2 %, KPC el 5 %, OXA 11.3 %, no se presentaron patógenos Meticilino resistentes.

La Duración Media De La Estancia Hospitalaria Fue De 10.72 días que se contrastada con los días de hospitalización por neutropenia febril de 11,5 Días, (Kuderer et al., 2006).

*Klebsiella* KPC presentó una mortalidad del 72.7% esto se correlaciona con los datos globales de mortalidad 80%. Sin embargo, por el escaso número de pacientes con esta bacteria se considera nuevos estudios para evaluar con mayor seguridad los datos indicados en el presente.

Se identificaron bacteriemia polimicrobiana en 29 pacientes. De los cuales el 58,62 % de los pacientes presentaron infección por *Candida*. *C. albicans* represento el 48,27% y *C. glabrata* el 10,3%. La mortalidad en este grupo de infecciones micóticas fue del 17,6 %.

La identificación de las bacterias se realizó mediante cultivos, se analizó el tiempo de espera para identificación del agente patógeno. El tiempo mínimo para la identificación de la bacteria es de 24 horas por la alta carga bacteriana al momento de la toma del cultivo y el máximo fue de 144 horas. La media de horas de espera para la identificación de bacteria fue de 65,78 horas.

Tras la identificación bacteriana se aprecia la modificación del tratamiento antibiótico en relación a la susceptibilidad antibiótica. El 61,8 % de los casos presentó cambio en la prescripción de antibióticos tras recibir el resultado del cultivo. Ya sea este para escalamiento o desescalamiento terapéutico.

Los antibióticos de elección para iniciar tratamiento en cuadro de infecciones en pacientes oncológicos es la Piperacilina Tazobactam, el Meropenem y Amikacina seguidos por amino penicilinas y cefalosporinas de 3 generación. Tras la modificación del tratamiento, el uso de Carbapenémicos es marcado como se aprecia en el gráfico 19. Sobre todo con Imipenem y Meropenem, asociados a Amikacina y Fluconazol, por lo antes comentado en relación a la presencia de infecciones micóticas.

El índice de PITT, es un score sencillo de aplicar al pie de la cama del paciente, y su objetivo es identificar la severidad de bacteriemia al momento del diagnóstico. Cubre varias aristas clínicas, dentro de ellas temperatura, estado de conciencia y valoración hemodinámica y la necesidad de ventilación mecánica. Roth Jan A. et al. Nos indica que el porcentaje de mortalidad a partir de un índice de PITT mayor a 2 aumenta conforme aumenta los valores.

Sin embargo, en los datos obtenidos se aprecia que la mortalidad aumenta desde un valor de 4 que se representa con mortalidad de 5.45 % 5: con el 9,55 %, 6: con el 5,0%. 7, 8, 9 representan el 3,7% de los pacientes. Si bien los datos son estadísticamente significativos para la validación de estos datos en paciente oncológicos. Se necesita aumentar la población de estudios a posterior.

## CAPITULO VI

### 6. CONCLUSIONES

- La mortalidad en la población oncológica por bacteriemia (30,9 %) se asemeja al de la población mundial de las mismas características.
- Los pacientes oncológicos con bacteriemia tienen una mayor mortalidad si presentan una hipoalbuminemia severa menor a 2 mg/dl.
- El índice de masa corporal no es buen indicador por si solo del grado de valoración nutricional del paciente oncológico y debemos solicitar albúmina o pre- albúmina si lo permite. Existe un 43 % de probabilidad de mortalidad en pacientes con hipoalbuminemia.
- Las comorbilidades cardiovasculares se presentan con más frecuencia a pacientes oncológicos con un 64,5 % de las cuales la cardiopatía isquémica aumenta un riesgo de mortalidad de 2.72 % OR 0.72 (IC: 0.27-1.90) p = 0.4, la hipertensión arterial aumenta un riesgo de mortalidad en 12.72 % OR: 1.016 (IC: 0.56-1.81) p menor a 0.05.

- Las puertas de entrada más comunes para originar bacteriemia en paciente con neoplasia son el urinario y el respiratorio seguido por lesiones en piel y partes blandas y el índice de PITT es útil para validación la severidad de bacteriemia al momento de ingreso del paciente febril con sospecha de infección, en paciente oncológico.
- Las escalas de CISNE y MASCC fueron útiles para determinar la probabilidad de complicaciones en pacientes con neutropenia tanto para neoplasia de tipo sólido como hematológica. Y logra predecir la mortalidad a corto plazo.
- Las bacterias más comunes en las infecciones de paciente oncológico con bacteriemia fueron las Gram negativas con una importante presencia de resistencia con cepas BLEE, AMP-C, OXA, KPC.
- El tiempo de espera para identificación bacterias en el hemocultivo fue de 48 a 72 horas. Con una media de 65,78.
- La prescripción antimicrobiana estructurada y supervisada mostró eficacia en evitar el incremento de cepas bacterianas resistentes ya existentes y en no aparecer nuevas cepas resistentes.

## CAPITULO VII

### 7. RECOMENDACIONES

- Incentivar el programa de optimización de uso de antimicrobianos, para mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos secundarios y garantizar el uso en relación a costo efectividad.
- Mantener contacto directo con laboratorio de microbiología y realizar reuniones para retroalimentación.
- Entrenar al personal encargado en el manejo de catéter venoso central, catéter de diálisis y cámaras implantables para reducir las infecciones asociadas a este.
- Retirar rápidamente el catéter venoso central, catéter de diálisis y cámara implantable si estos muestran infecciones con alta sospecha de infección.

- Prestar mayor atención en los pacientes oncológicos que cursan una bacteriemia cuyos niveles iniciales de albúmina sean bajos, recomendando que en estos casos no se dude en solicitar niveles séricos de los antimicrobianos.

## CAPITULO VIII

### 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agro Sur (Valdivia). (2014). Contenido, 2(2), 38. Retrieved from

[http://www.inec.gob.ec/proyecciones\\_poblacionales/presentacion.pdf](http://www.inec.gob.ec/proyecciones_poblacionales/presentacion.pdf)

Ahn, S., Rice, T. W., Yeung, S. ching J., & Cooksley, T. (2018). Comparison of the MASCC and CISNE scores for identifying low-risk neutropenic fever patients: analysis of data from three emergency departments of cancer centers in three continents. *Supportive Care in Cancer*, 26(5), 1465–1470. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3985-0>

Al-Hasan, M. N., & Baddour, L. M. (2019). Resilience of the Pitt Bacteremia Score: Three Decades and Counting. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz535>

Albertha Health Service. (2014). Management of Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. *Albertha Health Service*, 3(clinical practice guideline supp-004), 2–19.

<https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/3/036006>

Alfonso, A. I. Q., Castillo, R. F., Gallegos, R. F., & Jiménez, F. J. G. (2015). Estudio de la albúmina sérica y del índice de masa corporal como marcadores nutricionales en pacientes

en hemodiálisis. *Nutricion Hospitalaria*, 31(3), 1317–1322.

<https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8084>

Antonio, M., Gudiol, C., Royo-Cebrecos, C., Grillo, S., Ardanuy, C., & Carratalà, J. (2019).

Current etiology, clinical features and outcomes of bacteremia in older patients with solid tumors. *Journal of Geriatric Oncology*, 10(2), 246–251.

<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.06.011>

Arrieta, O., Michel Ortega, R. M., Villanueva-Rodríguez, G., Serna-Thomé, M. G., Flores-

Estrada, D., Diaz-Romero, C., ... Sánchez-Lara, K. (2010). Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: A prospective study. *BMC Cancer*, 10(22), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-50>

Art, O., Original, C., Jos, S., Gonz, A., General, H., & Carlos, U. (2012). Eficacia del índice de Pitt en el pronóstico paciente grave Effectiveness of Pitt index in the prognosis of, 16(4), 1–10.

Atsumi, T. (2015). Diabetes and risk of cancer. *Diabetology International*, 6(3), 190–192.

<https://doi.org/10.1007/s13340-015-0227-x>

Aznar-Oroval, E., Sánchez-Yepes, M., Lorente-Alegre, P., San Juan-Gadea, M. C., Ortiz-Muñoz,

B., Prez-Ballester, P., ... Maquez-Richart, J. (2010). Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(5), 273–277. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.08.001>

Battle, S. E., Augustine, M. R., Bookstaver, P. B., Watson, C. M., Owens, W., Kohn, J., ... Al-

- Hasan, M. N. (2017). A Simplified Pitt Bacteremia Score (qPitt) to Predict Mortality in Patients with Gram-negative Bloodstream Infection. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(suppl\_1), S555–S556. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1445>
- Bindea, G., Mlecnik, B., Angell, H. K., & Galon, J. (2014). The immune landscape of human tumors: Implications for cancer immunotherapy. *OncImmunity*, 3(1), 12–14. <https://doi.org/10.4161/onci.27456>
- Block, K. I., Boyd, D. B., Gonzalez, N., & Vojdani, A. (2002). The immune system in cancer. *Integrative Cancer Therapies*, 1(3), 294–316. <https://doi.org/10.1177/153473540200100314>
- Braga, C. C., Taplitz, R. A., & Flowers, C. R. (2019). Clinical Implications of Febrile Neutropenia Guidelines in the Cancer Patient Population. *Journal of Oncology Practice*, 15(1), 25–26. <https://doi.org/10.1200/jop.18.00718>
- Carey, I. M., Critchley, J. A., Dewilde, S., Harris, T., Hosking, F. J., & Cook, D. G. (2018). Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: A matched cohort study. *Diabetes Care*, 41(3), 513–521. <https://doi.org/10.2337/dc17-2131>
- Carnicer-Pont, D., Bailey, K. A., Mason, B. W., Walker, A. M., Evans, M. R., & Salmon, R. L. (2006). Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A case-control study. *Epidemiology and Infection*, 134(6), 1169–1173. <https://doi.org/10.1017/S0950268806006327>
- Christaki, E., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2014). The complex pathogenesis of bacteremia: From antimicrobial clearance mechanisms to the genetic background of the host. *Virulence*, 5(1), 57–65. <https://doi.org/10.4161/viru.26514>
- Courjon, J., Demonchy, E., Degand, N., Risso, K., Ruimy, R., & Roger, P. M. (2017). Patients

with community-acquired bacteremia of unknown origin: Clinical characteristics and usefulness of microbiological results for therapeutic issues: A single-center cohort study.

*Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 16(1), 1–7.

<https://doi.org/10.1186/s12941-017-0214-0>

Cristina, D. A., López-Fresneña, N., Rincon Carlavilla, A. L., Hernandez Garcia, M., Ruiz-Garbajosa, P., Aranaz-Andrés, J. M., ... Canton, R. (2019). Local prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae intestinal carriers at admission and co-expression of ESBL and OXA-48 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*: A prevalence survey in a Spanish University Hospital. *BMJ Open*, 9(3), 1–6.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024879>

Danan, D., Shonka, D. C., Selman, Y., Chow, Z., Smolkin, M. E., & Jameson, M. J. (2016). Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 126(7), 1567–1571. <https://doi.org/10.1002/lary.25877>

de las Peñas, R., Majem, M., Perez-Altozano, J., Virizuela, J. A., Cancer, E., Diz, P., ... Ocon, M. J. (2019). SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clinical and Translational Oncology*, 21(1), 87–93. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02009-3>

Dr Rina Quinto-Briones<sup>1</sup>, Dr Jhony Real-Cotto<sup>2</sup>, & Ing. Leyda Jaramillo-Feijoo. (2012). Perfil Epidemiológico Del Cáncer En Guayaquil. 2008-2012. Retrieved from [http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/Poster\\_3.pdf](http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/Poster_3.pdf)

Finn, O. J. (2012). Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Annals of Oncology*, 23(SUPPL.8), 8–11.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds256>

- Frakking, F. N. J., Rottier, W. C., Dorigo-Zetsma, J. W., van Hattem, J. M., van Hees, B. C., Kluytmans, J. A. J. W., ... Bonten, M. J. M. (2013). Appropriateness of Empirical Treatment and Outcome in Bacteremia Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(7), 3092–3099. <https://doi.org/10.1128/aac.01523-12>
- García Lozano, T. (2017). Bacteriemia en pacientes oncológicos. Reflexiones sobre la importancia del uso de los hemocultivos. *Therapeia: Estudios y Propuestas En Ciencias de La Salud*, (9), 97–106.
- Gaytán-Martínez, J., Mateos-García, E., Sánchez-Cortés, E., González-Llaven, J., Casanova-Cardiel, L. J., & Fuentes-Allen, J. L. (2000). Microbiological findings in febrile neutropenia. *Archives of Medical Research*, 31(4), 388–392. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00080-1](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00080-1)
- Gomes de Lima, K. V., & Maio, R. (2012). El estado nutricional, la inflamación sistémica y el pronóstico de los pacientes con cáncer gastrointestinal. *Nutricion Hospitalaria*, 27(3), 707–714. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.3.5567>
- Griffith, J. W., Sokol, C. L., & Luster, A. D. (2014). Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annual Review of Immunology*, 32(1), 659–702. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120145>
- Gudiol, C., Aguado, J. M., & Carratalà, J. (2016). Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence*, 7(3), 298–308. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1141161>
- Gustinetti, G., & Mikulska, M. (2016a). Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*, 7(3), 280–297. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>

- Gustinetti, G., & Mikulska, M. (2016b). Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*, 7(3), 280–297. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>
- Herrera, J; Cuitlahuac, L;Heidegger, M. (2014). Valor Pronóstico De La Pct Y Proteína C Reactiva Como Marcadores De Gravedad En Neumonía Adquirida. *Centro Médico ISSEMyM, Metepec, Estado de México. 2Asociación Científica Latina (ASCILA) y Ciprés Grupo Médico (CGM).*, 82(3). Retrieved from <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2014/pdf/Vol82-3-2014-3.pdf>
- Ibrahim, T. M., & Pang, C. (2017). Bacteremia Pattern in Febrile Neutropenia among Adults Cancer Patients Receiving Chemotherapy in an Australia Regional Hospital. *Universal Journal of Public Health*, 5(4), 172–175. <https://doi.org/10.13189/ujph.2017.050406>
- Iff, S., Craig, J. C., Turner, R., Chapman, J. R., Wang, J. J., Mitchell, P., & Wong, G. (2014). Reduced Estimated GFR and Cancer Mortality. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(1), 23–30. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.008>
- Islas-Muñoz, B., Volkow-Fernández, P., Ibanes-Gutiérrez, C., Villamar-Ramírez, A., Vilar-Compte, D., & Cornejo-Juárez, P. (2018). Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *International Journal of Infectious Diseases*, 71, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.022>
- Jacobo Velázquez, P. M., pe Huerta López, J. G., & ia Cravioto Quintana, P. (2017). Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 26(2), 56–63.
- Jiménez-Santos, E., Hernando-Holgado, A., García de Guadiana-Romualdo, L., Viqueira-González, M., Cerezuela Fuentes, P., & Español Morales, I. (2014). Utilidad de la

procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes oncológicos con fiebre. *Revista Del Laboratorio Clinico*, 7(4), 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2014.09.005>

Kim, H. I., Lim, H., & Moon, A. (2018). Sex differences in cancer: Epidemiology, genetics and therapy. *Biomolecules and Therapeutics*, 26(4), 335–342. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.103>

Klastersky, J., Ameye, L., Maertens, J., Georgala, A., Muanza, F., Aoun, M., ... Paesmans, M. (2007). Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30(SUPPL. 1), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012>

Kuderer, N. M., Dale, D. C., Crawford, J., Cosler, L. E., & Lyman, G. H. (2006). Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 106(10), 2258–2266. <https://doi.org/10.1002/cncr.21847>

Lee, C. R., Lee, J. H., Park, K. S., Kim, Y. B., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2016). Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Frontiers in Microbiology*, 7(JUN), 1–30. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>

Loizidou, A., Aoun, M., & Klastersky, J. (2016). Fever of unknown origin in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 101(2016), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.015>

Lowrance, W. T., Ordoñez, J., Udaltsova, N., Russo, P., & Go, A. S. (2014). CKD and the risk of incident cancer. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(10), 2327–2334. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060604>

- Miguel Cisneros-Herreros, J., Cobo-Reinoso, J., Pujol-Rojo, M., Rodríguez-Baño, J., & Salavert-Lletí, M. (2009). Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 25(2), 111–130.  
[https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(07\)74242-8](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(07)74242-8)
- Mitka, M. (2014). Cancer care shows signs of strain as patients live longer. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 311(17), 1720–1721.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.3683>
- Mojic, M., Takeda, K., & Hayakawa, Y. (2018). The dark side of IFN- $\gamma$ : Its role in promoting cancer immunoevasion. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 1–13.  
<https://doi.org/10.3390/ijms19010089>
- Montassier, E., Batard, E., Gastinne, T., Potel, G., & De La Cochetière, M. F. (2013). Recent changes in bacteremia in patients with cancer: A systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 32(7), 841–850. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1819-7>
- Moon, H., Choi, Y. J., & Sim, S. H. (2018). Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) model in febrile neutropenia patients visiting the emergency department. Can it guide emergency physicians to a reasonable decision on outpatient vs. Inpatient treatment? *PLoS ONE*, 13(12), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210019>
- Mouchemore, K. A., Anderson, R. L., & Hamilton, J. A. (2018). Neutrophils, G-CSF and their contribution to breast cancer metastasis. *FEBS Journal*, 285(4), 665–679.  
<https://doi.org/10.1111/febs.14206>

- Nazha, B. (2015). Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate? *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 7(12), 370.  
<https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i12.370>
- Oltean, S., Tatulescu, D., Bondor, C., Slavcovici, A., Cismaru, C., Lupșe, M., ... Oltean, M. (2012). Charlson's weighted index of comorbidities is useful in assessing the risk of death in septic patients. *Journal of Critical Care*, 27(4), 370–375.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.08.021>
- Pasikhova, Y., Ludlow, S., & Baluch, A. (2017). Fever in patients with cancer. *Cancer Control*, 24(2), 193–197. <https://doi.org/10.1177/107327481702400212>
- Pressoir, M., Desné, S., Berchery, D., Rossignol, G., Poiree, B., Meslier, M., ... Bachmann, P. (2010). Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in french comprehensive cancer centres. *British Journal of Cancer*, 102(6), 966–971.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605578>
- Prieto Martn, A., Molina Villaverde, R., Navarro Expsito, F., Lpez Gonzlez, J. L., de la Hera Martnez, A., & lvarez-Mon Soto, M. (2005). Sistema inmune y c?ncer. *Medicine - Programa de Formaci?N M?Dica Continuada Acreditado*. [https://doi.org/10.1016/s0211-3449\(05\)73708-5](https://doi.org/10.1016/s0211-3449(05)73708-5)
- Release, P. (2018). Press Release N° 263, (September), 13–15. Retrieved from <http://gco.iarc.fr/>,
- Ribas, R. M., Freitas, C., & Filho, P. P. G. (2007). Nosocomial bloodstream infections: Organisms, risk factors and resistant phenotypes in the Brazilian University Hospital. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 11(3), 351–354. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702007000300010>

- Ribatti, D. (2017). The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget*, 8(4), 7175–7180. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12739>
- Rüegg, C. (2006). Leukocytes, inflammation, and angiogenesis in cancer: fatal attractions. *Journal of Leukocyte Biology*, 80(4), 682–684. <https://doi.org/10.1189/jlb.0606394>
- Sánchez-Paulete, A. R., Teijeira, A., Cueto, F. J., Garasa, S., Pérez-Gracia, J. L., Sánchez-Arráez, A., ... Melero, I. (2017). Antigen cross-presentation and T-cell cross-priming in cancer immunology and immunotherapy. *Annals of Oncology*, 28(September), xii44-xii55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx237>
- Sarnak, M. J., & Jaber, B. L. (2000). Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney International*, 58(4), 1758–1764. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00337.x>
- Sato, J., Kanazawa, A., & Watada, H. (2017). Type 2 Diabetes and Bacteremia. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 71(suppl 1(Suppl. 1), 17–22. <https://doi.org/10.1159/000479919>
- Schroeder, H. W. J., & Cavacini, L. (2010). Structure and Function of Immunoglobulins (author manuscript). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125, S41–S52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046.Structure>
- Shih, Y.-C. T., & Hurria, A. (2014). Preparing for an Epidemic: Cancer Care in an Aging Population. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 34, 133–137. [https://doi.org/10.14694/edbook\\_am.2014.34.133](https://doi.org/10.14694/edbook_am.2014.34.133)
- Shmueli, H., Pitlik, S., Drucker, M., Samra, Z., Konisberger, H., & Leibovici, L. (2000). Prediction of mortality in patients with bacteremia: The importance of pre-existing renal insufficiency. *Renal Failure*, 22(1), 99–108. <https://doi.org/10.1081/JDI-100100856>

- Søgaard, M., Nørgaard, M., Pedersen, L., Sørensen, H. T., & Schönheyder, H. C. (2011). Blood culture status and mortality among patients with suspected community-acquired bacteremia: A population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases*, *11*(1), 139. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-139>
- Takegawa, R., Kabata, D., Shimizu, K., Hisano, S., Ogura, H., Shintani, A., & Shimazu, T. (2019). Serum albumin as a risk factor for death in patients with prolonged sepsis: An observational study. *Journal of Critical Care*, *51*, 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.02.004>
- Tevfik Dorak, M., & Karpuzoglu, E. (2012). Gender differences in cancer susceptibility: An inadequately addressed issue. *Frontiers in Genetics*, *3*(NOV), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00268>
- Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2011). Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer. *Annual Review of Immunology*, *29*(1), 235–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>
- Viscoli, C. (2016). Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence*, *7*(3), 248–251. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1152440>
- Wester, A. L., Dunlop, O., Melby, K. K., Dahle, U. R., & Wyller, T. B. (2013). Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infectious Diseases*, *13*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-346>
- Wu, L., Saxena, S., Awaji, M., & Singh, R. K. (2019). Tumor-associated neutrophils in cancer: Going pro. *Cancers*, *11*(4). <https://doi.org/10.3390/cancers11040564>
- Yoshino, Y., Taguchi, A., Shimizuguchi, T., Nakajima, Y., Takao, M., Kashiya, T., ...

Yasugi, T. (2019). A low albumin to globulin ratio with a high serum globulin level is a prognostic marker for poor survival in cervical cancer patients treated with radiation based therapy. *International Journal of Gynecological Cancer*, 29(1), 17–22.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000025>

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>