

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS
DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE ENTRE EL 1 DE MAYO DE
2015 Y EL 1 MAYO DE 2016**

DIANA PATRICIA BORRE NARANJO

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2016**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS
DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE ENTRE EL 1 DE MAYO DE
2015 Y EL 1 MAYO DE 2016**

DIANA PATRICIA BORRE NARANJO
MD. Medicina Interna

TUTOR

JUAN MONTES FARAH
Médico. Especialista en Medicina Interna y Neumología.
Docente Facultad de Medicina.
Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

DR. ZENEN CARMONA
Docente Facultad de
Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2016**

Nota de Aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

AUGUSTO MAZA VILLADIEGO

Docente y Jefe del Departamento Médico
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 15 de Julio de 2016

Doctora

VIRNA CARABALLO OSORIO

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo del estudiante de postgrado **DIANA PATRICIA BORRE NARANJO**, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE ENTRE EL 1 DE MAYO DE 2015 Y EL 1 MAYO DE 2016**

Calificación Cuantitativa:_____

Calificación Cualitativa:_____

Atentamente,

JUAN MONTES FARAH

Médico. Especialista en Medicina Interna y Neumología.

Docente Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

Cartagena de Indias, 15 de Julio de 2016

Doctor
ZENEN CARMONA MEZA
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial Saludo.

A través de la presente cedemos los derechos propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE ENTRE EL 1 DE MAYO DE 2015 Y EL 1 MAYO DE 2016**

A la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamo a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartando cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservemos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

DIANA PATRICIA BORRE NARANJO
Residente de Medicina Interna III año
C.C. 1.047.376.060 de Cartagena

JUAN MONTES FARAH
Médico. Especialista en Medicina Interna y Neumología.
Docente Facultad de Medicina.
Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

Cartagena de Indias, 15 de Julio de 2016

Doctor

ZENEN CARMONA MEZA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

Con el fin de optar por el título de Especialista en Medicina Interna, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de investigación titulado **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE ENTRE EL 1 DE MAYO DE 2015 Y EL 1 MAYO DE 2016**. Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de investigación, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

DIANA PATRICIA BORRE NARANJO

Residente de Medicina Interna III año

C.C. 1.047.376.060 de Cartagena

JUAN MONTES FARAH

Médico. Especialista en Medicina Interna y Neumología.

Docente Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

Cartagena de Indias, 15 de Julio de 2016

Doctor
ZENEN CARMONA MEZA
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial Saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE ENTRE EL 1 DE MAYO DE 2015 Y EL 1 MAYO DE 2016.** Realizado por DIANA PATRICIA BORRE NARANJO bajo la asesoría de los docentes JUAN MONTES FARAH y ZENEN CARMONA, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

DIANA PATRICIA BORRE NARANJO
Residente de Medicina Interna III año
C.C. 1.047.376.060 de Cartagena

JUAN MONTES FARAH
Médico. Especialista en Medicina Interna y Neumología.
Docente Facultad de Medicina.
Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

Cartagena de Indias, 15 de Julio de 2016

Señores

REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Estimados Señores.

Es mi deseo que el informe final del trabajo de investigación titulado: **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE ENTRE EL 1 DE MAYO DE 2015 Y EL 1 MAYO DE 2016**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores.

Si ____ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado el ala REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

No ____ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

Atentamente,

DIANA PATRICIA BORRE NARANJO

Residente de Medicina Interna III año

C.C. 1.047.376.060 de Cartagena

JUAN MONTES FARAH

Médico. Especialista en Medicina Interna y Neumología.

Docente Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

ZENEN CARMONA

Docente Facultad de Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE ENTRE EL 1 DE MAYO DE 2015 Y EL 1 MAYO DE 2016

Borre-Naranjo Diana Patricia (1)
Montes-Farah Juan Manuel (2)
Carmona-Meza Zenen (3)

1. Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna. Facultad de medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.
2. Médico. Especialista en Medicina Interna y Neumología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.
3. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Se estima que el 50% de los pacientes con neoplasias sólidas y más del 80% con neoplasias hematológicas desarrollan neutropenia y fiebre en algún momento de su evolución. Con el aumento en la detección temprana de neoplasias por los programas de prevención y promoción de la salud y el inicio de protocolos de quimioterapia, ha aumentado la prevalencia de la neutropenia febril.

Objetivo: establecer las características clínicas y hallazgos microbiológicos durante los episodios de neutropenia febril en los pacientes que ingresaron al hospital universitario del caribe entre Mayo de 2015 y Mayo de 2016.

Metodología: estudio de tipo descriptivo, transversal; la población objeto correspondió a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia febril entre Mayo de 2015 y Mayo de 2016, que cumplieron con los criterios de inclusión. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 15.0, las variables cualitativas se presentaron mediante tablas y gráficos de frecuencia absoluta y relativa y las variables cuantitativas a través de medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: Se analizaron las historias clínicas de los pacientes tratados en el hospital universitario de Cartagena entre el 1 de mayo de 2015 y el 1 de mayo de 2016, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril y antecedente de neoplasia hematológica o tumor sólido en cualquiera de los siguientes sitios: colorrectal, gastrointestinal, cabeza y cuello, pulmón, mama, etc. Se encontró un total de 31 episodios de neutropenia febril en 23 pacientes, es decir, 1.3 episodios por paciente. La edad media fue 44.7 años, el 13% de la población correspondía a mayores de 60 años y aproximadamente el 10% tenía más de 1 comorbilidad. Se encontró una relación por sexo de 1:1. El tiempo de hospitalización promedio fue de 30,68 días y estancia prolongada (> 30 días) en el 41,2% de los episodios. El 77,4% de los episodios de neutropenia febril se

presentaron en pacientes con antecedente de neoplasia hematológica. La principal neoplasia encontrada en los sujetos de estudio fue la leucemia linfocítica aguda. El 61% de los episodios de neutropenia estaban precedidos por la administración de quimioterapia. El recuento de neutrófilos absolutos promedio fue de 366 y más de la mitad de los episodios cursan con neutropenia moderada y severa (77,4%). La mortalidad global durante el periodo de estudio fue del 22%. Los potenciales focos infecciosos al ingreso en los pacientes con neutropenia febril fueron: foco urinario (17,65%), pulmonar y oro faringe en segundo lugar (14,71%) y piel y tejidos blandos en tercer lugar (8,82%). En relación a los agentes microbianos el 79% fueron bacterias y el 20% hongos. Las bacterias principalmente aisladas corresponden a la familia *Enterobacteriaceae* (47,3%), seguido por la familia *pseudomonadaceae* (26,3%) y en menor proporción bacterias gram positivas de la familia *Micococcaceae* 21%. El porcentaje de patógenos resistente fue de 5,26 % y correspondió a especie de *pseudomonas aeruginosa* resistente a betalactámicos e inhibidores de betalactamasas. El principal agente antimicrobiano para cubrimiento de gérmenes gram negativo utilizado fue la Piperacilina Tazobactam (58,1%), seguido por Meropenem (22,6%) y Cefepime (19,2%). Más de la mitad de los pacientes recibieron Vancomicina (58,1%).

Conclusión: Este trabajo muestra que la tasa de neutropenia post quimioterapia es alta y se presenta fundamentalmente tras el tratamiento de inducción de las neoplasias hematológicas, con una mortalidad del 22%, promedio entre las cifras registradas a nivel nacional por el instituto nacional de cancerología (20- 40%); a nivel local las potenciales focos infecciosos son el foco urinario, pulmonar y orofaríngeo; con aislamiento principalmente de gram negativos de la familia *enterobacteriaceae* y *pseudomonadaceae* y con baja tasa de resistencia (5,26 %: *pseudomonas aeruginosa* resistente a betalactámicos e inhibidores de betalactamasas). La neutropenia febril es una urgencia oncológica que requiere del diagnóstico oportuno y la terapia dirigida de acuerdo a la epidemiología local, hallazgos clínicos y microbiológicos.

PALABRAS CLAVES:

Neutropenia; Quimioterapia; Neoplasias hematológicas.

SUMMARY

Introduction: Febrile neutropenia is a frequent complication in cancer patients receiving chemotherapy. It is estimated that 50% of patients with solid tumors and more than 80% with haematological malignancies develop neutropenia and fever at some point in their evolution. With the increase in early detection of malignancies for prevention programs and health promotion and initiation of chemotherapy protocols it has increased the prevalence of febrile neutropenia.

Objective: To establish the clinical and microbiological findings during episodes of febrile neutropenia in patients admitted to the university hospital in the Caribbean between May 2015 and May 2016.

Material and Methods: descriptive study, cross type; the target population corresponded to patients older than 18 years diagnosed with febrile neutropenia between May 2015 and May 2016, who met the inclusion criteria. Statistical

analysis was performed using SPSS version 15.0 software, qualitative variables were presented in tables and graphs of absolute and relative frequencies and quantitative through measures of central tendency and dispersion variables.

Results: The clinical records of patients treated at the University Hospital of Cartagena between May 1, 2015 and May 1, 2016, were analyzed all patients with a diagnosis of febrile neutropenia and a history of hematologic malignancy or a solid tumor in any of the following sites: colorectal, gastrointestinal, head and neck, lung, breast, etc. a total of 31 episodes of febrile neutropenia was found in 23 patients, ie, 1.3 episodes per patient. The mean age was 44.7 years, 13% of the population accounted for over 60 years and about 10% had more than one comorbidity. 1: sex ratio 1 was found. The average length of hospital stay was 30.68 days and extended stay (> 30 days) in 41.2% of episodes. 77.4% of episodes of febrile neutropenia occurred in patients with a history of hematologic malignancy. The main neoplasia found in the study subjects was acute lymphoblastic leukemia. 61% of episodes of neutropenia were preceded by chemotherapy. The average absolute neutrophil count was 366 and more than half of the episodes occur with moderate and severe neutropenia (77.4%). The overall mortality during the study period was 22%. Potential infectious foci on admission in patients with febrile neutropenia were urinary focus (17.65%), lung and oropharynx second (14.71%) and skin and soft tissues in third place (8.82%) . Regarding microbial agents were 79% and 20% bacteria fungi. Bacteria isolated mainly correspond to the family Enterobacteriaceae (47.3%), followed by the Pseudomonadaceae (26.3%) and lesser family gram positive bacteria ratio of 21% Micococcaceae family. The percentage of resistant pathogens was 5.26% and corresponded to species of pseudomonas aeruginosa resistant to beta-lactams and beta-lactamase inhibitors. The primary antimicrobial agent for covering gram negative germs Piperacillin Tazobactam used was (58.1%), followed by meropenem (22.6%) and cefepime (19.2%). Over half of the patients received vancomycin (58.1%).

Conclusion: This study shows that the rate of neutropenia after chemotherapy is high and occurs primarily after the induction treatment of hematologic malignancies, with a mortality of 22%, average between the figures recorded at national level by the National Cancer Institute (20- 40%); locally potential sources of infection are the urinary focus, lung and oropharynx; Isolating mainly gram negative Enterobacteriaceae family and Pseudomonadaceae and low resistance rate (5.26%: pseudomonas aeruginosa resistant to beta-lactams and beta-lactamase inhibitors). Febrile neutropenia is an oncologic emergency that requires prompt diagnosis and targeted therapy according to local epidemiology, clinical and microbiological findings.

KEYWORDS:

Neutropenia; Drug therapy; Hematologic Neoplasms.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril se define como la temperatura corporal $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de una hora o superior a $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una sola toma, asociada a un recuento de neutrófilos absolutos <500 o <1000 con tendencia a disminuir en las siguientes 48 horas por debajo de 500. Si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 100, se considera neutropenia febril profunda y neutropenia febril prolongada ante la persistencia de la neutropenia más allá de 7 días.^{1, 2} Alrededor de la cuarta parte de los pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo que reciben quimioterapia desarrollan neutropenia y fiebre en algún momento de su evolución, cuya causa más grave es la bacteriemia por grampositivos o gramnegativos multirresistentes. ^{3, 4. 5}

La neutropenia secundaria al tratamiento antineoplásico es muy frecuente, constituye un efecto adverso amenazante de la vida del paciente que puede influir en la reducción de la dosis de los fármacos antineoplásicos, retraso del tratamiento programado y disminución de la eficacia del mismo. Con incremento de los costos asociado a ingresos hospitalarios, utilización de antibióticos, pérdida de productividad laboral y repercusión familiar. ^{6.}

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población:

Estudio de tipo descriptivo, transversal; la población objeto correspondió a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia febril entre Mayo de 2015 y Mayo de 2016, se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH, neutropenia inducida por fármacos anticonvulsivante, antipsicóticos, anticonvulsivantes, bloqueadores de los receptores H2, antibióticos, diuréticos, tiamidas, agentes reumatológicos y otras drogas como AINES o alopurinol, antecedente de aplasia de médula, diagnóstico previo de mieloptisis o aquellos remitidos a otra institución dentro de las primeras 24 horas del ingreso.

Definiciones:

Neutropenia febril: Temperatura corporal $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de una hora o superior a $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una sola toma, asociada a un recuento de neutrófilos absolutos <1000 o asociada a un recuento de neutrófilos absolutos >1000 con tendencia a disminuir en las siguientes 48 horas.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 15.0, las variables cualitativas se presentaron mediante tablas y gráficos de frecuencia absoluta y relativa, y las variables cuantitativas a través de medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes tratados en el hospital universitario de Cartagena entre el 1 de mayo de 2015 y el 1 de mayo de 2016, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril con antecedente de neoplasia hematológica: mieloma múltiple, linfomas y leucemia o tumor sólido en cualquiera de los siguientes sitios: colorrectal, gastrointestinal, cabeza y cuello, pulmón, mama, piel, genitourinario, ginecológico o snc.

Durante el periodo de estudio se presentó un total de 31 episodios de neutropenia febril en 23 pacientes, es decir, 1.3 episodios por paciente. La edad media fue 44.7 años, con una división estándar de 15 años, con un rango entre 20 y 77 años; el 13% de la población correspondía a mayores de 60 años y aproximadamente el 10% tenía más de 1 comorbilidad. Se encontró una relación por sexo de 1:1. La neutropenia febril fue la manifestación inicial de neoplasia hematológica en el 39% de los sujetos del estudio, diagnóstico de novo.

El 50% de los pacientes de acuerdo a la escala de desempeño funcional ECOG (EGOC Performance Status) eran capaces de satisfacer la mayoría de sus necesidades personales por si solos; a pesar de síntomas que los obligaban a permanecer en cama durante varias horas al día, pero que no superaron el 50% del día (ECOG 2).

Estancia Hospitalaria

El tiempo de hospitalización promedio fue de 30,68 días, con una desviación estándar de 24,8 días, cuyos valores oscilaron entre 2 y 108 días; el límite inferior a causa de la muerte del paciente y el límite superior a causa de neutropenia febril profunda y prolongada. La estancia prolongada (> 30 días), se evidenció en el 41,2% de los episodios.

Ámbito del desarrollo de la neutropenia

El 51,6% de los episodios de neutropenia febril fueron adquiridos en la comunidad, la fiebre inicio 48 horas antes de consultar al servicio de urgencias, mientras que el 48,4% restante se presentó después de las 48 horas (neutropenia nosocomial).

Tipo de neoplasia:

De los 31 episodios de neutropenia febril el 77,4% se presentaron en pacientes con neoplasia hematológica. El 61% de los episodios de neutropenia estaban precedidos por la administración de quimioterapia, 3,2% por radioterapia y ambas terapias en el 9.7% de los casos. La principal neoplasia hematológica encontrada fue la Leucemia Linfocítica Aguda con un 32%, seguida por la Leucemia Mieloide Aguda 26% y en tercer lugar en conjunto los tumores sólidos, que corresponden al 22.6% de los episodios de neutropenia febril (cáncer de mama y canal anal en igual proporción (6.45%) seguido por pulmón (3,22%).

Esquema de quimioterapia

Los esquemas de quimioterapia administrados previamente en los pacientes que desarrollaron neutropenia febril fueron: 7 + 3 Citarabina / Daunorrubicina (29%) para leucemia mieloide aguda, seguido por Hiper – CVD (19,4%) para leucemia linfocítica aguda y en tercer lugar para tumores sólidos, esquema de quimioterapia basados en platinos (cisplatino para ca de cabeza y cuello y canal anal y carboplatino para pulmón).

Uso de estimulante de colonias

El 19% de los episodios de neutropenia febril fue precedido por la administración de estimulante de colonia de granulocitos como parte del protocolo de quimioterapia, mientras que el 3,2% recibió GMF posterior a ella (día 15).

Uso de antibioticoterapia

Se documentó el antecedente de administración de terapia antimicrobiana en el 22.6% de los episodios, su uso fue debido a: neumonía (2 episodios: betalactámico y macrólidos), profilaxis postquirúrgico (drenaje de hematoma subdural agudo por trombocitopenia severa; 1 episodio: Cefalosporina) y fiebre de origen desconocido 3 episodios: betalactámico, glucopéptido y imidazol).

Uso de Corticoesteroides

El uso de corticoesteroides se encontró en el 67% de los episodios y las razones fueron: terapia para comorbilidades (Lupus eritematoso sistémico (1), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2) y sospecha de púrpura trombocitopénica autoinmune (1)); y como parte de protocolo de quimioterapia previos.

Procedimientos previos

Como parte de los procedimientos recientes efectuados a los pacientes que ingresaron por neutropenia febril se encontró: biopsia de médula y aspirado 9.7%, biopsia de médula ósea 16,1%, entre otro 3,2% (toracentesis).

Recuento absoluto de neutrófilos y duración de la neutropenia

El recuento de neutrófilos absolutos media fue de 366, desviación estándar de 335, con un rango de 27 a 1100; más de la mitad de los episodios cursan con neutropenia moderada (38.7%) y severa (38.7%). Mientras que la neutropenia prolongada (> 15 días) se presentó solo en el 3,2% de los episodios, pues la mayoría de los casos, el 90% tenían duración igual o inferior a 7 días.

Infección documentada

De los 31 episodios de neutropenia febril en el 61,3% se documentó infección; en el 38,7% restante no se aisló agente microbiano asociado. Al ingreso de los pacientes los focos infecciosos potenciales de acuerdo a las manifestaciones clínicas fueron: Los potenciales focos infeccioso al ingreso en los pacientes con neutropenia febril fueron: foco urinario (17,65%), pulmonar y oro faringe en

segundo lugar (14,71%) y piel y tejidos blandos en tercer lugar (8,82%), frente al 32% sin foco aparente a su ingreso.

La bacteriemia se presentó en el 38.7 % de los episodios, los hemocultivos fueron positivos en el 19,45% de los episodios y en menor proporción otros cultivos como: cultivo de aspiración de lesión en piel (9.7%) y coprocultivo (3,2%). En relación a los agentes microbianos el 79% fueron bacterias y el 20% hongos. Las bacterias principalmente aisladas corresponden a la familia *Enterobacteriaceae* alrededor del 47,3%, seguido por la familia *pseudomonadaceae* con un 26.3% y en menor proporción bacterias de la familia *Micococcaceae* 21% vrs Cocos gram positivos *No Micococcaceae*, especies de *gemellas spp* 5.2%. En relación a la familia *Enterobacteriaceae* se aislaron en sangre y en orina *Escherichia coli* (21%) en igual proporción, al igual que *klebsiella pneumoniae* (10.5%) en sangre y a partir de lesión en piel y *proteus mirabilis* (10.5%) en orina y en secreción traqueal en paciente portador de traqueostomía. Las especies de *pseudomona aeruginosa* corresponden al 26,27% de los episodios a partir de hemocultivos, al igual que las bacterias gram positivas 21, 04%. El porcentaje de patógenos resistente fue de 5,26 % y correspondía a especie de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a betalactámicos e inhibidores de betalactamasas. Los hongos aislados pertenecían a la misma familia *cryptococcaceae*, especie *candida*, el 40% del género *albicans*, al igual que especie del género *Tropicalis* (40%) y el 20% restante del género *krusei*.

El principal agente antimicrobiano para cubrimiento de gérmenes gram negativo utilizado fue la Piperacilina Tazobactam en un 58,1%, seguido por Meropenem 22,6% y Cefepime (22,6%). Más de la mitad de los pacientes recibieron Vancomicina (58,1%). Se utilizó anti fúngicos en el 33,8% de los episodios siendo principalmente los imidazoles el principal grupo farmacológico administrado (16.1%): fluconazol (12.9%) y Voriconazol (3,2%), seguido por equinocandinas (13%): caspofungina 6,5% y anadilofungina 6,5%.

DISCUSIÓN

Además de ser la neutropenia febril una complicación frecuente entre los pacientes que se encuentran en protocolo de quimioterapia, es una urgencia oncológica amenazante de la vida del paciente que conlleva a retraso del tratamiento programado y a su vez disminución de la eficacia del mismo, con incremento de los costos asociado a ingresos hospitalarios, utilización de antibióticos, pérdida de productividad laboral y repercusión familiar. 4

En la serie más grande y reciente de neutropenia febril publicada por Wright y Colaboradores en los Estados unidos (2013), que incluyó a 25.231 pacientes con tumores sólidos de 115 centros, entre los años 2000 y 2010 la mortalidad fue del 9.5%. En el caso de las neoplasias hematológicas las estadísticas del instituto nacional de cancerología en la ciudad de Bogotá revelan una mortalidad por neutropenia febril relacionada con leucemia aguda durante la fase de inducción cercana al 20% llegando hasta el 40% en pacientes mayores de 60 años. 7; en el hospital universitario del Caribe, en la ciudad de Cartagena se documentó en un

periodo de 12 meses (mayo 2015 – mayo 2016) una mortalidad del 22% que puede ser explicado por la mayor prevalencia de neoplasia hematológicas en los sujetos de estudio.

En relación a los hallazgos clínicos y microbiológicos los potenciales focos infecciosos al ingreso fueron el foco urinario principalmente seguido por pulmonar y orofaringe. La bacteriemia puede ocurrir en el 10 al 25% de todos los pacientes, siendo más frecuente durante los episodios de neutropenia profunda o prolongada; en este estudio fue del 30%, con evidencia principalmente de bacterias gram negativas, de la familia Enterobacteriaceae a diferencia de la mayoría de centros oncológicos en el mundo donde cerca del 70% de los aislamientos en sangre son cocos Gram positivos, incluyendo bacterias gram positivas resistentes como el *S. Aureus* meticilino resistente y enterococos resistente a Vancomicina, que paradójicamente no fueron evidenciados en este estudio. **2**

Los antibióticos más utilizados a nivel local corresponden a los señalados en las guías internacionales: cefepima y piperacilina tazobactam; con acción frente a *enterobacterias* y *P. aeruginosa*, excepto aquellas que producen BLEE o carbapenemasas, donde tiene lugar la utilización de Meropenem. La utilización de Vancomicina fue similar al estudio de Wright y colaboradores, siendo mayor del 50%, a pesar de que el porcentaje de patógenos gram positivos aislados fue menor del 30% y sin identificarse patógenos gram positivos resistentes en este grupo, lo que reafirma la hipótesis de Wright y colaboradores, quienes consideran que el uso de Vancomicina muestra pocos beneficios cuando es usada fuera de los escenarios señalados en las guías internacionales; siendo necesario elegir la terapia empírica guiado por la epidemiología local y los factores de riesgo del paciente que pueden indicar la necesidad de una cobertura más amplia.

CONCLUSIÓN

Este trabajo muestra que la tasa de neutropenia post quimioterapia es alta y se presenta fundamentalmente tras el tratamiento de inducción de las neoplasias hematológicas, con una mortalidad del 22%, promedio entre las cifras registradas a nivel nacional por el instituto nacional de cancerología (20- 40%), a nivel local las potenciales focos infecciosos son el foco urinario, pulmonar y oro faringe; con aislamiento principalmente de gram negativos de la familia *enterobacteriaceae* y *pseudomonadaceae* y con baja tasa de resistencia (5,26 % *pseudomonas aeruginosa* resistente a betalactámicos e inhibidores de betalactamasas). La neutropenia febril es una urgencia oncológica que requiere del diagnóstico oportuno y terapia dirigida de acuerdo a la epidemiología local, hallazgos clínicos y microbiológicos.

CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: Recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gayol M, Font A, Casas I, Estrada O, Domínguez M, Botet P. Utilidad de la escala de MASCC en el tratamiento de neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con neoplasia sólida. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133 (8): 296-299.
2. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52 (4):56-93.
3. Naurois J, Novitzky I, Gill MJ, Marti F, Cullen M, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010; 20 (4); 166- 169.
4. González X, Gamba J, Bolaños J, Villeta L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?. *Rev Hematol Mex*. 2013; 14: 113-119.
5. Madrid C, Diaz L, Combariza J, Galvez K, Olaya V, Ramírez I, Donado J. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un periodo d 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 159-201.
6. Carrato A, Guillen-Ponce C, Grande E. Neutropenia inducida por fármacos antineoplásicos: utilización de los factores estimulantes de colonias de granulocitos. *Farm Hosp*. 2010; 34: 8 – 11.
7. Maldonado S, Bermudez D, Enciso L, Gómez J, Acostas S, Castillo J, Sanchez R, Ballesteros M, Buitrago. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol*. 2014;18(4):186---196.
8. Wright J, Neugut A, Ananth C, Lewin Sh, Wilde E, Lu y- Sh, Herzog Th, Hershman D. Deviations From Guideline-Based Therapy for Febrile Neutropenia in Cancer Patients and Their Effect on Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(7): 559-568.
9. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore D, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens I. European Guidelines For Empirical Antibacterial Therapy For Febrile Neutropenic Patients In The Era Of Growing Resistance: Summary Of The 2011 4th European Conference On Infections In Leukemia . 2013. *Haematologica* 98: 1826-1835.
10. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, Lilienfeld-Toal M, Hentrich M, Reinwald M. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO) 2014. *Ann Hematol* (2014) 93:1083–1095.

ANEXOS

Tabla 1.a. Perfil microbiológico de episodios de neutropenia febril: Bacterias gram negativas y gram positivas.

Bacteria	Familia	N (%)	Genero	Especie	N (%)
Gram Negativas	<i>Enterobacteriaceae</i>	9 (47,3)	<i>Eschericha</i>	<i>coli</i>	4 (21)
			<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	2 (10.5)
			<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>	2 (10.5)
			<i>Salmonella</i>	<i>spp</i>	1 (5,26)
	<i>Pseudomonadaceae</i>	5 (26,3)	<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i> resistente a betalactamico e inhibidores de betalactamasa	1 (5,26)
			<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>	4 (21.01)
Gram Positivas	<i>Micrococcacea</i>	4 (21)	<i>Micrococcus</i>	<i>spp</i>	1 (5,26)
			<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	1 (5,26)
			<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	1 (5,26)
	<i>No Micrococcacea</i>	1 (5.26)	<i>Gemella</i>	<i>spp.</i>	1(5,26)
		100%			100%

Tabla 1.a. Perfil microbiológico de episodios de neutropenia febril: Sitios de Aislamiento

Distribución por gérmenes según sitio de aislamiento						
	Sangre	Orina	Heces	Secreción traqueal	Lesión en piel	N°
<i>Escherichia coli</i>	2	2				4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1				1	2
<i>Proteus mirabilis</i>		1		1		2
<i>Salmonella sp</i>			1			1
<i>Pseudomona aeruginosa</i> resistente a betalactamico e inhibidores de betalactamasa	1					1
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4					4
<i>Micrococcus</i>	1					1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1					1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1					1
<i>Gemella</i>	1					1

Tabla 2.a. Perfil microbiológico de episodios de neutropenia febril: Hongos

Familia	N (%)	Genero	Especie	N (%)
<u>Cryptococcaceae</u>	5 (100)	Candida	Albicans	2 (40)
			Tropicalis	2 (40)
			Krusei	1 (20)

Tabla 2.b. Perfil microbiológico de episodios de neutropenia febril: Sitios de Aislamiento

Distribución por gérmenes según sitio de aislamiento						
	Sangre	Orina	Heces	Secreción traqueal	Lesión en piel	N°
Albicans	1				1	2
Tropicalis		1	1			2
Kusei					1	1