

Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica

Bacteremia associated with febrile neutropenia in hematology-oncology patients, bacterial spectrum and antibiotic susceptibility pattern

Lucy Johanna Hinojosa-Andía^{1,b}, Daniel Del Carpio-Jayo^{2,a}

RESUMEN

La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes y de mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes hematológicos. Su documentación microbiológica es una herramienta invaluable para el manejo; sin embargo, la cambiante tendencia en etiología de la bacteriemia y el patrón de susceptibilidad antimicrobiana comprometen la tasa de respuesta a los esquemas de tratamiento empírico. **Objetivo:** Determinar la etiología de bacteriemia en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril, su patrón de susceptibilidad antimicrobiana y el grado de resistencia vigente a los medicamentos comúnmente utilizados en esquemas empíricos de manejo. **Material y métodos:** Se revisaron datos microbiológicos de las historias clínicas de pacientes hematológicos, hospitalizados en el HNERM entre diciembre 2010 y marzo 2012; que habían presentado neutropenia febril y bacteriemia concurrente. La información se analizó con el paquete estadístico STATA v. 10 y se empleó estadística descriptiva. **Resultados:** La bacteriemia fue predominantemente por bacterias gram negativas (75,9%) y post consolidación de LMA con Ara-C por gram positivas (63,6%). La mortalidad de pacientes post reinducción con bacteriemia fue 75% y se asoció a *Klebsiella pneumoniae* BLEE+ en 31,2%. **Conclusiones:** Gérmenes gram negativos fueron la etiología más frecuente de bacteriemia en la población estudiada, particularmente en pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción, donde se vio la mayor frecuencia de bacteriemia con mayor resistencia y asociados a mayor mortalidad. Posterior a quimioterapia de consolidación con Citarabina en altas dosis para LMA, resultó más frecuente la bacteriemia a gram positivos. Carbapenems y Amoxicilina/Clavulánico mostraron considerable menor resistencia que cefalosporinas y fluoroquinolonas.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia, bacteriemia, hematología, pruebas de sensibilidad microbiana (**Fuente:** DeCS BIREME).

SUMMARY

Febrile neutropenia is one of the most common complications in hematologic patients and it is associated with increased morbidity and mortality. Microbiological documentation is an invaluable tool for treatment of these patients. However, the changing trends in the etiology of bacteremia, and the changing antimicrobial susceptibility patterns compromise the response to empiric treatment. **Objective:** To determine the etiology of bacteremia in patients with hematological malignancies and febrile neutropenia, their antimicrobial susceptibility pattern, and

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

^a Especialista en Hematología Clínica

^b Médico Residente de la Especialidad de Hematología Clínica.

degree of resistance to existing drugs commonly used in empirical treatment regimens. **Methods:** We reviewed clinical records and microbiological data of hematological patients admitted in the HNERM between December 2010 and March 2012. Data were analyzed using the statistical package STATA v. 10 and descriptive statistics were used. **Results:** Bacteremia was mainly caused by Gram negative bacteria (75.9%), and by Gram positive (63.6%) after consolidation treatment of AML with Ara - C. The mortality of patients with bacteremia post re-induction was 75 %, and was associated with ESBL + *Klebsiella pneumoniae* in 31.2 %. **Conclusions:** Gram negative bacteria were the most common cause of bacteremia in our study, particularly in patients who received re-induction chemotherapy, where resistance and mortality rates were very high. Gram positive bacteremia follow consolidation chemotherapy with high-dose cytarabine for AML. Carbapenems and amoxicillin / clavulanate showed significantly less resistance than cephalosporins and fluoroquinolones.

KEYWORDS: Neutropenia, bacteremia, immunocompromised host, hematology, antibiogram (**Source:** MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes y de mayor morbimortalidad (1,2) entre los pacientes que padecen una neoplasia hematológica. Su incidencia llega hasta un 80% en pacientes inmunocomprometidos (3), tornándose así en un problema que ocasiona un importante gasto en el presupuesto de salud, ya que requiere el empleo de antimicrobianos de cada vez mayor espectro que cubran la creciente resistencia bacteriana; resultado inevitable de su amplio uso en el contexto médico.

El espectro bacteriológico de los pacientes oncológicos con neutropenia febril ha cambiado durante las últimas décadas (4), 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 (5), entre otros. Afortunadamente este cambio ha ido de la mano con mejores técnicas microbiológicas (6,7) para detectar patógenos y sus respectivos patrones de susceptibilidad a través de hemocultivos más sensibles y antibiogramas más explícitos (8), una mayor comprensión de los mecanismos de resistencia y la introducción de nuevos y más potentes antimicrobianos.

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 (9), con neutropenia febril.

El objetivo de este trabajo fue determinar la etiología de la bacteriemia en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril, su patrón de susceptibilidad antimicrobiana y el grado de resistencia vigente a los medicamentos comúnmente utilizados en los esquemas actuales de manejo; así como asociar el germen aislado a diversos factores epidemiológicos de importancia en estos pacientes, particularmente en aquellos que evolucionan de forma tórpida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño del estudio

Estudio retrospectivo de tipo descriptivo, observacional.

Población de estudio

La población estuvo conformada por pacientes con enfermedades hematológicas hospitalizados durante el período comprendido entre diciembre 2010 y abril 2012, en el Servicio de Hematología de Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martíns (HNERM) (N = 527); de ellos, se accedió a aquellos que habían desarrollado neutropenia febril (85,7%) y que presentaban confirmación microbiológica de bacteriemia, con uno o más hemocultivos positivos.

Criterios de inclusión:

Pacientes hemato-oncológicos hospitalizados en el periodo de estudio; neutropenia febril; documentación

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

microbiológica de bacteriemia

Criterios de exclusión:

Historia clínica incompleta, resultados de cultivos ausentes o no verificados

Definición de variables

Neutropenia febril: definida como el conteo absoluto de neutrófilos menor o igual a 500 células/mm³, asociado a una temperatura oral mayor o igual a 38,3° C, en una medición única o mayor a 38°C sostenida durante más de una hora.

Bacteriemia: aislamiento microbiológico de un microorganismo que no es una causa habitual de contaminación en uno o más hemocultivos, en un paciente con un cuadro clínico compatible (10); definiendo como “contaminación” el aislamiento de especies habituales en un solo frasco.

Patrón de susceptibilidad microbiano (antibiograma): La sensibilidad de un organismo a los antimicrobianos ha sido definida como la menor concentración del antimicrobiano en pg/ml, que evita el crecimiento *in vitro* del microbio y se refiere como la concentración mínima inhibitoria (CMI), cuyo punto de corte o *breakpoint*, es establecido por el *National Comitee of Clinical and Laboratory Standards* (NCCLS); definiendo así, categorías de germen resistente, intermedio o sensible a cada antimicrobiano (11).

Para el estudio relacional, se consideraron las siguientes variables: tipo de esquema quimioterápico, la duración de la neutropenia, el nadir de neutropenia (células/mm³) y el uso o no de factor estimulante de colonias granulocítico.

Procedimientos y técnicas

Como parte de un protocolo estandarizado, ante la presencia de fiebre en un paciente neutropénico, el personal de enfermería del Servicio de Hematología toma la muestra de 10 ml de sangre para dos frascos de hemocultivo para adultos “Plus (+) Aerobic /F”, uno de cada brazo de una vena periférica o uno de brazo y otro del catéter.

En el Departamento de Microbiología del HNERM, estos frascos se colocan en el sistema automatizado BACTEC 9120 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Maryland). Este sistema se basa en la detección de la producción de CO₂ por los microorganismos y eliminando toda

manipulación, realiza agitación constante de los frascos y monitorización continua con notificación inmediata de los resultados positivos. Ayuda a identificar de manera confiable el tipo de germen involucrado en la bacteriemia, con un porcentaje de falsos positivos cuantificado en 0,3% y de falsos negativos de 0,1% (12).

La sensibilidad a antimicrobianos se determinó mediante el método de Kirby-Bauer; y la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), por medio de paneles de Wider (Dade Microscan Inc., West Sacrament, EEUU). Todos los procedimientos y pruebas se realizaron en base a protocolos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2009).

Recolección, registro y manejo de datos

Se recolectaron los datos de todos los hemocultivos positivos de la base de datos del Departamento de Hematología durante el periodo de estudio. Se revisaron las historias clínicas de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión y se registraron los datos biodemográficos, clínicos y microbiológicos en fichas individuales, que posteriormente fueron digitalizadas para el manejo y análisis.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva. Las variables categóricas se determinaron valor absoluto y proporciones. Con el propósito de describir los posibles factores epidemiológicos asociados a cada grupo de gérmenes aislados en hemocultivos, se utilizó la prueba relacional; agrupando las variables independientes numéricas encontradas, en segmentos categóricos. Para el procesamiento y análisis de datos se usó el paquete estadístico integrado STATA v. 10.

Consideraciones éticas

En el aspecto ético, puesto que se trató de una revisión de casos de tipo retrospectivo y la ficha fue anónima y no incluía ningún dato que pudiera comprometer la identidad de los pacientes; se prescindió del uso de consentimiento informado. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

De las 109 historias clínicas revisadas correspondientes a infecciones del torrente sanguíneo en neutropenia febril, 104 correspondieron a bacteriemias y 5 a fungemias. Éstas últimas fueron excluidas del estudio.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada.

	Hombres (n=61)		Mujeres (n=43)		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
DIAGNÓSTICO						
LLA	22	21,1	19	18,2	41	39,2
LMA	27	25,9	21	20,2	48	46,2
QT RECIBIDA						
- Inducción	14	13,4	13	12,5	27	26,0
- Reinducción	23	22,1	16	15,4	39	37,5
- Consolidación	19	18,2	12	11,5	31	29,8
- Sin QT	5	4,8	2	1,9	7	6,7
NÚMERO DE NEUTROPENIA						
- Primera	13	12,5	10	9,6	23	22,1
- Segunda o tercera	34	32,7	22	21,1	56	53,8
NADIR DE NEUTROPENIA						
- CERO	47	45,1	34	32,7	81	77,9
- Entre 0 y 100	12	11,5	7	6,7	19	18,3
EVOLUCIÓN						
- Fallecido	9	8,6	7	6,7	16	15,4
- Vivo	52	50,0	36	34,6	88	84,6

QT: quimioterapia; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LMA: Leucemia mieloide aguda

El perfil demográfico y clínico de los pacientes estudiados con bacteriemia y neutropenia febril se presenta en la tabla 1. La edad promedio de los pacientes del estudio fue 38 ± 16 años (rango de 13 a 67 años), la mayoría de los pacientes tenía el diagnóstico de Leucemia aguda, linfoblástica o mieloide; alrededor de la cuarta parte de los pacientes había recibido un esquema intensivo de quimioterapia de inducción y más de la tercera parte de pacientes había recibido una quimioterapia de reinducción y más de la mitad de los pacientes ya había presentado previamente por lo menos un episodio de neutropenia febril y en cada episodio, el tiempo promedio de duración de neutropenia fue 19 días (rango: 5 a 60 días) para la recuperación hematológica. Dieciséis casos fueron fatales. Casi la totalidad de los pacientes caía bajo criterios de neutropenia muy severa.

En la tabla 2 se muestran los hallazgos microbiológicos de los hemocultivos según el diagnóstico del paciente, el tipo de germen aislado y el tipo de quimioterapia recibida. Apreciamos que el tipo de quimioterapia que conduce a la mayor parte de

bacteriemias en los pacientes con leucemias agudas, es la quimioterapia de reinducción (35,4%; LMA 13,4% y LLA 22%). Predominaron las bacterias gram negativas en la quimioterapia (QT) de reinducción tanto en Leucemia mieloide como en Leucemia linfoblástica; mientras que la bacteriemia por gram positivos fue preponderante en la QT de consolidación en la Leucemia mieloide aguda. Las bacterias gram negativas más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La β -lactamasa de espectro extendido (BLEE+) se presentó con mayor frecuencia de forma posterior a las quimioterapias de reinducción y de inducción.

En cuanto al patrón de susceptibilidad antibiótica (Tabla 3), se encontró que la resistencia bacteriana a Ciprofloxacino y Levofloxacino fue importante tanto en gérmenes gram positivos y negativos (40% y 28%, respectivamente), así como la resistencia a Ceftriaxona en gram negativos (44%), particularmente de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. La resistencia a Amikacina o a Imipenem fue 6% en bacterias gram negativas, y a Vancomicina 8% entre

Tabla 2. Resultados de los hemocultivos, según diagnóstico clínico y tipo de quimioterapia recibida.

	QT Inducción	QT Reinducción	QT Consolidación	Sin QT	TOTAL
Hemocultivo positivo	27 (25,9%)	39 (37,5%)	31 (29,8%)	7 (6,7%)	104
AAS *	3 (2,8%)			4 (3,8%)	7
LMA	11 (10,5%)	14 (13,4%)	22 (21%)	1 (1%)	48
LLA	11 (10,5%)	23 (22%)	7 (6,7%)		41
Discrasia de Células Plasmáticas	1 (1%)	2 (1,9%)	1 (1%)		4
LNH	1 (1%)		1 (1%)	2 (1,9%)	4
Bacterias Gram Positivas (n = 25)	3/27 (11%)	8/39 (20,5%)	13/31 (42%)	1/7 (14%)	
AAS				1 (1%)	1
LMA	1 (1%)	1 (1%)	10 (9,6%)		12
LLA	1 (1%)	6 (5,7%)	2 (1,9%)		9
Discrasia de Células Plasmáticas		1 (1%)	1 (1%)		2
LNH	1 (1%)				1
Bacterias Gram Negativas (n = 79)	24/27 (88,8%)	31/39 (79,4%)	18/31 (58%)	6/7 (86%)	
AAS *	3 (2,8%)			3 (2,8%)	6
LMA	10 (9,6%)	13 (12,5%)	12 (11,5%)	1 (1%)	36
LLA	10 (9,6%)	17 (16,3%)	5 (4,8%)		32
Discrasia de Células Plasmáticas	1 (1%)	1 (1%)			2
LNH			1 (1%)	2 (1,9%)	3
Bacterias Gram Positivas					
<i>Staphylococcus epidermidis, aureus, haemolyticus</i>	2 (1,9%)	4 (3,8%)	6 (5,8%)	1 (1%)	13
<i>Streptococcus mitis/oralis, bovis, mutans</i>		1 (1%)	7 (6,7%)		8
<i>Enterococcus faecium, faecalis</i>	1 (1%)	3 (2,8%)			4
Bacterias Gram Negativas					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (4,8%)	11 (10,5%)	4 (3,8%)		20
<i>Escherichia coli</i>	10 (9,6%)	11 (10,5%)	7 (6,7%)	1 (1%)	29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (1,9%)	5 (4,8%)	3 (2,8%)	1 (1%)	11
<i>Enterobacter cloacae, aerogenes</i>		3 (2,8%)	1 (1%)	1 (1%)	5
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i>	3 (2,8%)		2 (1,9%)		5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1,9%)			1 (1%)	3
<i>Salmonella spp.</i>	1 (1%)		1 (1%)	1 (1%)	3
<i>Citrobacter freundii complex</i>		1 (1%)			1
<i>Morganella morganii</i>				1 (1%)	1
<i>Aeromonas sp.</i>	1 (1%)				1
BLEE+	10 (9,6%)	12 (11,5%)	3 (2,8%)	1 (1%)	26

AAS: Anemia Aplásica Severa; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LNH: Linfoma No Hodgkin; BLEE: beta lactamasas de espectro extendido; QT: quimioterapia

* En AAS, se ha catalogado la terapia triple con globulina anti-timocítica dentro del rubro de quimioterapia de inducción, por motivos estrictamente de agrupamiento.

las gram positivas. Entre los 5 casos de resistencia a Imipenem, el 60% fueron en reinducción y el 80% fueron bacteriemias por *Pseudomonas*. La resistencia a Cefepime llegó a 38%; 41% de bacterias gram negativas aisladas presentó resistencia simultánea a Ceftazidime y a Cefepime. La resistencia a Amoxicilina/Ác. Clavulánico se encontró en 12%.

La mayor parte de bacterias BLEE+ se aisló en pacientes que ya habían presentado 1 a 2 episodios previos de neutropenia febril y en aquellos con más de 20 días de neutropenia. Más de la cuarta parte de estos pacientes falleció por causas relacionadas al proceso infeccioso.

En cuanto a la evolución de los pacientes, la mayor parte de fallecimientos ocurrió posterior a la administración de quimioterapias de reinducción

(75% del total de fatalidades), en pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda (43,7%), con hemocultivos positivos para *Klebsiella pneumoniae* (31,2%). Todos los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en pacientes en QT de reinducción que fallecieron, fueron BLEE+. La comorbilidad más frecuente fue la cardiovascular (HTA 21%), que se asoció al 22,7% de gérmenes BLEE+ y a la cuarta parte de los fallecimientos.

DISCUSIÓN

A diferencia de los hallazgos de otros estudios previos (13,14), la muestra estudiada presentó amplia preponderancia de bacteriemias por gérmenes gram negativos (15), durante episodios de neutropenia febril. Este tipo de bacteriemia podría explicarse por un incremento de la inmunosupresión celular

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Tabla 3. Gérmenes resistentes, catalogados en base al tipo de quimioterapia recibida. Número absoluto expresado en relación al total de gérmenes en cada cluster.

	QT Inducción	QT Reinducción	QT Consolidación	Sin QT	NE *	TOTAL
Resistencia a Ciprofloxacino						42 (40%)
<i>Staphylococcus epidermidis, haemolyticus, aureus, hominis</i>	1/2	2/4	4/6	1/1	0	8/13
<i>Enterococcus faecium, faecalis</i>	1/1	2/3			0	3/4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/5	3/11			4	6/20
<i>Escherichia coli</i>	8/10	7/11	6/7	1/1	0	22/29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2/5			6	2/11
<i>Morganella morganii</i>				1/1	0	1/1
Resistencia a Ceftazidime						35 (44%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/5	7/11			4	10/20
<i>Escherichia coli</i>	6/10	6/11	3/7	1/1	0	16/29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3/5			6	3/11
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/2			1/1	0	2/3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2/3				2	2/5
<i>Enterobacter cloacae</i>		1/3			2	1/5
<i>Citrobacter freundii complex</i>		1/1			0	1/1
Resistencia a Amikacina						5 (6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2/5			6	2/11
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2/3		1/2		0	3/5
Resistencia a Vancomicina						2 (8%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1/1	1/3			0	2/4
Resistencia a Imipenem						5 (6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3/5		1/1	5	4/11
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1/3				2	1/5
Resistencia a Cefepime						39 (38%)
<i>Staphylococcus epidermidis, haemolyticus, aureus, hominis</i>	2/2	2/4	4/6		1	8/13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/5	7/11			4	11/20
<i>Escherichia coli</i>	6/10	5/11	3/7	1/1	0	15/29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3/5			6	3/11
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1/3				2	1/5
<i>Citrobacter freundii complex</i>		1/1			0	1/1

* No especificado: el antibiograma no especificó la susceptibilidad de la bacteria a determinado antibiótico. QT: Quimioterapia.

ante tratamientos citotóxicos más intensos o el uso temprano y difundido de antibióticos de amplio espectro (15,16).

El predominio de gérmenes gram positivos en hemocultivos de pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda que han recibido quimioterapia de consolidación, podría estar relacionado con el uso frecuente de catéteres venosos centrales tipo Hickman en esta población, la administración de quimioterapia de altas dosis de Arabinósido de Citosina o el uso de antibiótico profilaxis, tal como mencionan otros autores (17,18). De los gérmenes gram positivos, se aprecia significativa resistencia a Oxacilina y

ya se evidencian cepas resistentes a Vancomicina, pertenecientes a la especie *Enterococcus faecium*, lo cual se puede deber al uso difundido de Vancomicina o a pobres prácticas de control de infecciones (19).

La tasa de mortalidad por bacteriemia en nuestra serie es similar a la de otros estudios semejantes (17,20). El número de fatalidades más alto se presentó entre los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, ya sea de estirpe mieloide o linfoide, que habían recibido quimioterapia de reinducción y que padecían bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en episodios de neutropenia febril. En todos estos pacientes se aislaron bacterias *Klebsiella pneumoniae* con BLEE+.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Por tanto, se propone que este grupo debiera ser considerado de muy alto riesgo, ya que la recurrente inmunosupresión y colonización los predispone a mayor morbimortalidad.

Asimismo, resalta la alta resistencia bacteriana encontrada a Cefotaxima, que actualmente es el tratamiento antibiótico empírico de primera línea en el protocolo para el tratamiento de la neutropenia febril, en esta institución. En casos de alto riesgo, será importante considerar iniciar el tratamiento de la neutropenia febril con Carbapenems como primera línea, particularmente de forma posterior a la quimioterapia de reinducción de leucemias agudas, como ya se ha expuesto.

Si bien la resistencia hallada en el presente estudio al antibiótico de segunda línea Imipenem fue baja (19), ésta se asoció a resistencia simultánea para Amikacina. Considero importante también evitar la adición de este último antibiótico al tratamiento con Imipenem, en casos en los que el paciente continúe febril a pesar del Carbapenem, ya que esta medida no demuestra ampliar el espectro de cobertura en más de la mitad de los casos y aporta principalmente nefrotoxicidad.

También llama la atención la particular y alta resistencia simultánea a Cefotaxima y Cefepime, ya que no es corroborada por otros autores (13). Este último antibiótico se utiliza en muchas oportunidades como segunda línea de tratamiento para neutropenia febril, específicamente si no se cuenta con Carbapenems. Esta última circunstancia podría explicar el incremento en su resistencia.

Tal como lo reflejan otros reportes (19-21), se halló alto nivel de resistencia a Ciprofloxacino y Levofloxacino. Estos antibióticos se usan de forma rutinaria para el tratamiento oral de la neutropenia febril, como continuación del tratamiento endovenoso o en casos de terapia profiláctica en pacientes de bajo riesgo que reciben quimioterapia ambulatoria, lo cual explicaría esta tendencia. Amoxicilina / Ácido Clavulánico mostró una menor tasa de resistencia y baja resistencia simultánea con fluoroquinolonas (menor de 5%), por lo que podría ser preferible en caso de ser necesaria la terapia oral.

Las limitaciones del estudio son las derivadas de un estudio retrospectivo. Se encontró subregistro con respecto al uso de profilaxis antibiótica ambulatoria de los pacientes, previo a su hospitalización, así como a la duración de la misma. Por otro lado, el subregistro también se halló en la documentación microbiológica,

puesto que los antibiogramas no siempre mostraban el patrón completo de sensibilidad de los gérmenes, debido a la falta de reactivos.

Adicionalmente, se evidenció discordancia clínico-microbiológica; dado que la evolución clínica de los pacientes no siempre coincidía con los resultados del antibiograma (17) y era necesario ampliar el espectro de cobertura antibiótica, aun cuando el germen era catalogado como sensible. Esto último podría deberse a la presencia de bacteriemias polimicrobianas (22,23) no detectadas microbiológicamente o a gérmenes con diversos mecanismos de resistencia que se opacan entre sí (8,24).

En conclusión, se halló preponderancia de los gérmenes gram negativos en las bacteriemias, particularmente de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que reciben quimioterapia de reinducción. Esta población resulta ser de muy alto riesgo por la mayor frecuencia de resistencia tipo BLEE+ y por estar asociada a mayor morbimortalidad. Se sugiere individualizar la terapia de los episodios de neutropenia febril de estos pacientes hematológicos de mayor riesgo y no basarse homogéneamente en el protocolo empírico. En estos casos se recomienda utilizar un antibiótico de tipo Carbapenem como primera línea, en lugar de una Cefalosporina y optar por Amoxicilina / Ácido Clavulánico como agente de terapia oral, cuando sea necesario.

Declaración de financiamiento y conflictos de interés:

Se declara bajo juramento que el estudio fue financiado por los autores, y declaran no tener conflictos de intereses.

Correspondencia

Lucy Johanna Hinojosa-Andía
Avenida Paseo La Castellana N°374 Dpto. 301.
Urbanización la Castellana, Santiago de Surco - Lima,
Perú.
Correo electrónico: johannahinojosa374@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodey GP. Outcomes of Bacteremia in Patients with Cancer and Neutropenia: Observations from Two Decades of Epidemiological and Clinical Trials. Clin Infect Dis. 1997; 25 (2): 247-259.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

2. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infect Dis*. 2005; 40(s4): S240–5.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4): e56-93
4. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenia and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(s1): S25–30.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 730–51.
6. Ellis M. Febrile Neutropenia: Evolving Strategies. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1138:329–50
7. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(s1): S7–10.
8. Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20(4):176-86.
9. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K. Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. *Ann Hematol*. 2008; 87: 563–69.
10. Cisneros J, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía par diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(2): 111-30.
11. Sánchez J, Feris J. Antibiogramas: utilidad y limitaciones. *Arch Dom Ped*. 1998; 34(3):82-7
12. Durmaz G, Aydinli A, Kiraz N, Akgün Y. Optimum Detection Times for Bacteria and Yeast Species with the BACTEC 9120 Aerobic Blood Culture System: Evaluation for a 5-Year Period in a Turkish University Hospital. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(2): 819–21.
13. Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(s1): S25–S3.
14. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(2):111-30.
15. Wu CJ, Lee HC, Lee NY, Shih HI, Ko NY, Wang LR, et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006; 39: 135-143.
16. Cuéllar-Ponce de León LE. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. *Rev Med Hered*. 2013; 24 (2): 156-161.
17. Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA, Fätkenheuer G, Fuhr HG, Heussel G, et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003; 82 (Suppl 2):S127–S132.
18. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and Risk Factors for Gram-Positive Coccal Infections in Neutropenia: Toward a More Targeted Antibiotic Strategy. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(2):149–158.
19. Irfan S, Idrees F, Mehraj F, Habib F, Adil S, Hasan R. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: A descriptive study. *BMC Infect Dis*. 2008; 8(80):1-6.
20. Díaz-Mediavilla J, Lizasoain M. Epidemiología de infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(Supl. 5):7-13.
21. Zinner SH. Changing Epidemiology of Infections in Patients with Neutropenia and Cancer: Emphasis on Gram-Positive and Resistant Bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29(3):490–494.
22. Micozzi A, Venditti M, Monaco M, Friedrich A, Taglietti F, Santilli S, et al. Bacteremia Due to *Stenotrophomonas maltophilia* in Patients with Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3): 705–711.
23. Rolston KVI, Bodey GP, Safdar A. Immunocompromised Hosts: Polymicrobial Infection in Patients with Cancer: An Underappreciated and Underreported Entity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2):228–233.
24. Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20 (8): 407-12.

Recibido: 12/08/2013
Aceptado: 07/03/2014