FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES POR GRAM POSITIVOS VS GRAM NEGATIVOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL POSTQUIMIOTERAPIA.

Autor

Alberto Yunez Luquetta

Residente Medicina Interna

U. Rosario. Fundación Cardioinfantil.

Tutor Temático.

Carlos Aguirre

Médico Internista Universidad del Rosario.

Tutor Metodológico.

Rodolfo Dennis Verano

Internista-Neumólogo, Epidemiólogo Clínico. Fundación Cardioinfantil.

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Bogotá Colombia

15 de Enero de 2009

Guía de Contenido

RESUMEN……...4
INTRODUCCION…….....5
JUSTIFICACION……6
PROBLEMA……7
MARCO TEORICO……9
OBJETIVOS…….....19
PROPOSITO…….....20
ASPECTOS METODOLOGICOS.....21
Tipo de estudio.....21
Poblacion de Referencia y muestra.....21
Tamaño de La muestra.....21
Criterios de Inclusion y exclusion.....21
Variables.....22
Hipótesis nula y alterna.....23
Definicion de casos y controles.....23
Técnica de recoleccion de la Informacion.....23
Materiales y Metodos.....24
Analisis Estadístico.....24
Plan de Analisis de los resultados.....25
RESULTADOS.....34
DISCUSION.....35
CONCLUSIONES.....36
ORGANIGRAMA…….....37
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES……...38
PRESUPUESTO……39
ASPECTOS ETICOS…… 40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS…….. 41
ANEXO…….. 44

Lista de Tablas y Figuras

Variables: Tabla 1……22
Características Generales: Tabla 2……...25
Análisis de variables: Tabla 3……..26
Mortalidad y bacteremia: Tabla 4……26
Distribución por Grupos de edad: Figura 1……27
Distribución por Géneros: Figura 2……27
Distribución por neoplasias: Figura 3……..28
Bacterias aisladas :Figura 4……28
Tipos de Bacterias: Figura 5……29
Distribución por focos infecciosos: Figura 6……...29
Sensibilidad-Resistencia de E.Coli: Figura 7……..30
Sensibilidad-Resistencia de K.Pneumoniae: Figura 8……30
Sensibilidad-Resistencia de E.Cloacae: Figura 9……....31
Sensibilidad-Resistencia de C. koseri: Figura 10……....31
Sensibilidad-Resistencia de A. Baumannii: Figura 11……....32
Sensibilidad-Resistencia de S. Aureus: Figura 12……...32
Sensibilidad-Resistencia de S. Epidermidis: Figura 13……...33

Resumen

Objetivos: Investigar potenciales factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias gram positivas vs gram negativas en los pacientes con Neutropenia febril postquimioterapia.

Diseño: Conducimos un estudio analítico de casos y controles basado en pacientes hospitalizados para identificar los factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas entre pacientes con neutropenia febril Se recolecto la información en un cuestionario diseñado para la investigación.

Pacientes: Comparamos 65 casos infectados por gram positivos con 200 controles infectados por gram negativos hospitalizados con diagnostico de Neutropenia febril postquimioterapia.

Análisis: Usamos el Odds Ratio como el resumen básico estadístico para calcular variaciones en el riesgo.

Principales resultados: El análisis univariado mostro que lesiones en piel (-OR 7,2; IC 95%: 2,89-17,9, p< 0,001) y uso de catéter central (-OR 5,8; IC 95%: 2,0-16,8, p < 0,010) fueron asociados a infecciones por gram positivos.

Conclusiones: Este estudio mostro que entre pacientes con Neutropenia febril postquimioterapia las lesiones en piel y uso de catéter central están asociados al desarrollo de infección por gram positivos.

Palabras claves: Neutropenia febril; factores de riesgo; infecciones bacterianas.

Abstract

Objective: To investigate the factors of risk associated to infections by gram positive versus gram negative in the patients with febrile Neutropenia postchemotherapy.

Design: We conducted an analytical study of cases and controls based on hospitalized patients to identify the associated factors of risk to bacterial infections between patients with neutropenia febrile. The investigator collected the information in a questionnaire designed for the investigation.

Patients: We compared 65 cases infected by gram positive with 200 controls infected by gram negative hospitalized with diagnosis of febrile Neutropenia postchemotherapy.

Analysis: The odds ratio was used as the basic statistic to evaluate risk.

Main results: Univariate analysis showed that injuries in skin(-OR 7,2; CI 95%: 2,89-17,9, p< 0,001) and use of central catheter (-OR 5,8; IC 95%: 2,0-16,8, p < 0,010) were associated to infections by gram positive.

Conclusions: This study showed that between patients with febrile Neutropenia postchemotherapy the injuries in skin and use of central catheter are associated with the development of infection by gram positive.

Key words: Febrile Neutropenia; risk factors; bacterial infections.

Introducción

Desde hace mucho tiempo se ha reportado la relación entre la profundidad y duración de la neutropenia y el riesgo de infección en paciente con cáncer que reciben quimioterapia. Desde entonces las infecciones en los pacientes inmunocomprometidos han incrementado en número, etiología y complejidad. El agente etiológico es muchas veces no identificado en el inicio de la infección. El conocimiento de las bacterias causantes de infección en los pacientes neutropenicos febriles es importante ya que el tratamiento antimicrobiano empírico inicial ha ayudado a disminuir la mortalidad, ya que las infecciones en este grupo progresan rápidamente (1). La epidemiología de la bacteremia en pacientes neutropenicos febriles con cáncer ha cambiado en las ultimas 3 décadas. Las bacterias Gram Negativas causaban el 70% aproximadamente de las bacteremias en la década del 70, pero la situación completamente cambió entre 1980-1990 hasta nuestras fechas donde los Gram Positivos causan el 70% de los episodios. La emergencia del estafilococo coagulasa negativo y el estreptococo viridans son los principales responsables de este cambio (2). Después de hacer una búsqueda extensa en medios electrónicos no se encontró estudios sobre factores de riesgo potenciales relacionados con el desarrollo de infecciones por bacterias Gram Positivas y Gram Negativas en pacientes neutropenicos febriles que ayuden a prever porque tipo de microorganismos nuestros pacientes pueden infectarse con el fin de hacer una buena elección del tratamiento empírico al ingreso; incluso en Colombia no se sabe cuáles son los microorganismos más frecuentemente aislados en estos pacientes y los patrones de sensibilidad; solo se sabe por experiencia que se ven más casos por Gram Negativos. Discriminar entre gram positivos y gram negativos tiene importancia ya que la elección antibiótica y la mortalidad es diferente entre estos grupos; ayudar a conocer la epidemiologia local y patrones de susceptibilidad en los pacientes con Neutropenia febril postquimioterapia de nuestra institución, nos permitirá elegir el mejor esquema antibiótico empírico inicial, lo cual tendrá impacto en reducir mortalidad, costos e inducción de resistencia. (3). Nos proponemos en este estudio identificar factores de riesgo potenciales para desarrollar infecciones por Gram Negativos o Gram positivos, conocer los microorganismos más frecuentemente aislados así como la susceptibilidad con el fin de facilitar guías de manejo y optimizar el tratamiento empírico inicial.

Justificación

Es para nosotros muy importante conocer factores de riesgo que predispongan al desarrollo de infecciones en los pacientes con neutropenia febril así como los microorganismos más frecuentemente aislados y los patrones de sensibilidad con el fin de orientar mejor el tratamiento empírico inicial rediseñando nuevas guías de manejo local para así tener impacto en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El utilizar guías provenientes de otros países posiblemente con aislamientos microbiológicos diferentes ha ayudado en el manejo actual de pacientes con esta patología; sin embargo es extremadamente importante conocer nuestros gérmenes más comunes para facilitar la elaboración de guías destinadas a mejorar las posibilidades de sobrevida del paciente neutropenico febril.

Tenemos un vacío en el conocimiento de factores de riesgo que predispongan hacia uno u otro tipo de bacteria y sobre los agentes etiológicos más frecuentes causales de bacteremia e infecciones en nuestros pacientes neutropenicos febriles, solo partimos de la experiencia de ver mayor aislamiento de bacilos Gram Negativos en nuestros hospitales lo cual resulta diferente a la literatura mundial donde es más frecuente el aislamiento de cocos Gram Positivos. Al hacer revisiones sistemáticas podemos darnos cuenta que nos parecemos mas a nuestros países vecinos como Venezuela y Chile quienes reportan mas bacilos Gram Negativos , es por esto que creo que llegó la hora de hacer nuestro propio trabajo con el fin de conocer nuestros patrones microbiológicos y de sensibilidad. Pensamos que en nuestro medio y a nivel mundial lo que necesitamos son nuevas guías de manejo y no tanto nuevos antibióticos y son estos estudios locales los que nos permiten llegar a este nuevo conocimiento para el rediseño de pautas en el manejo, impactando el pronóstico.

Problema

En recientes años el tratamiento de los pacientes con Neutropenia febril ha mejorado grandemente, especialmente en lo que se refiere a mortalidad, según reporte hecho por el Grupo Europeo para el manejo de pacientes con Cáncer en el periodo de 1978-1994
La tasa de mortalidad disminuyó en estos pacientes del 21% al 7%. En particular la tasa de mortalidad a los 30 días relacionados con bacteremia por microorganismos Gram Negativos y Gram Positivos disminuyó a un 10% y 6 % respectivamente. Sin embargo estos probables resultados son secundarios al uso temprano de antibióticos en forma empírica y sobretodo los antibióticos de amplio espectro.
Incluso la bacteremia al comparar con pacientes sin neoplasias, representa hasta el 35% de las infecciones en los pacientes con neoplasias hematológicas y hasta el 20% de las infecciones en los tumores sólidos.
El bien documentado cambio en el balance del predominio de los patógenos de Gram Negativos a Gram Positivos ocurrió internacionalmente durante los 80, y los Gram Positivos continúan siendo los más comunes patógenos causales de infección en los pacientes neutropenicos en muchos hospitales. Las razones para estas modificaciones en el patrón de patógenos no están claras. El tratamiento del cáncer ahora es muy intensivo y relacionado con mayor mucositis y diarrea, guiando a mayor daño de las barreras mucosas y a un incrementado riesgo de infecciones por la flora oral Gram Positiva. En adición hoy en día se utilizan más catéteres intravasculares, lo que podría favorecer el mayor número de infecciones por estafilococos residentes en piel.
El uso de antibióticos del tipo cefalosporina de tercera generación y de fluorquinolonas con mayor actividad contra Gram Negativos y sin actividad contra Gram Positivos, jugó un considerable papel en el predominio actual de Gram Positivos; sumado al mayor uso de antiácidos que favorecen la colonización del estomago y el esófago por la flora oral Gram Positiva.
Los más recientes estudios del grupo Europeo para el tratamiento de los pacientes con cáncer reporta un aumento en la bacteremia por Gram Negativos de un 6,5% a un 12%, no está claro este comportamiento, sin embargo se relaciona con el menor uso de profilaxis con quinolonas o un aumento de la resistencia a las quinolonas .
Es también importante conocer si este incremento se convertirá en una tendencia, pero debe enfatizarse que los Gram Negativos no han desaparecido de la escena. Aun es

más, el cubrimiento de Gram Negativos en el tratamiento empírico continúa siendo elevado, dado su gran virulencia, alta tasa de mortalidad y porque en algunos centros constituyen una importante causa de infección y bacteremia en los neutropenicos febriles. También se está reportando un aumento de infección por patógenos inusuales, así como también un incremento en la aparición de enterococos resistentes a vancomicina y Gram Negativos productores de Betalactamasas de amplio espectro. En vista de que falta determinar los factores de riesgo asociados hacia un determinado microorganismo resulta pertinente identificarlos con el fin de prever el probable microorganismo causal, orientar al manejo temprano y así beneficiar a los pacientes; también proponemos conocer los microorganismos más frecuentemente aislados, verificar si los Gram negativos son los predominantes y cuáles son nuestros patrones de sensibilidad.

Marco Teórico

Las infecciones representan una frecuente complicación en los pacientes con cáncer, representan mayor morbilidad, mortalidad y también aumento de costos representados en mayores hospitalizaciones, realización de exámenes de laboratorio y uso de antimicrobianos. Las infecciones además pueden generar cambios en el tiempo y tipos de tratamientos oncológicos contemplados y así afectar los resultados (4).

Fiebre se define como una temperatura oral ≥ a 38,3º C en ausencia de causas obvias ambientales de aumento de la temperatura; o una temperatura ≥ 38 ºC en dos tomas como mínimo en un tiempo intervalo de 1 hora (5).

Cuando el recuento de neutrofilos es < 1000 cel/mm3, es esperable un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. La severidad y la frecuencia de las infecciones son inversamente proporcionales al recuento absoluto de neutrofilos. Los pacientes con recuentos < 500 están en mas alto riesgo de infección que aquellos con recuentos <1000, y a su vez recuentos <100 son los que mayor riesgo tienen. En adición al recuento de neutrofilos, la duración de la neutropenia es también un factor de riesgo importante para la infección, estableciéndose como punto de corte de mayor riesgo los pacientes con neutrofilos < 500 por un tiempo de 10 días o más. Con base en estos criterios decimos que un paciente con fiebre y neutrofilos ≤ 500 es un Neutropenico febril. Como también aquel paciente con un recuento < 1000 con una caída esperable a ≤ de 500 en los próximos días (6).

Diversos factores potenciales contribuyen aumentar el riesgo de infecciones en estos pacientes como lo es el defecto en la inmunidad humoral y celular por la enfermedad neoplasica de base o por el tratamiento recibido; daños anatómicos en las barreras mucocutáneas y en la flora normal endógena por tratamientos como quimioterapia, radioterapia, uso de antibióticos y de dispositivos intravasculares (7).

La fuente de infección es frecuentemente la propia flora endógena, bacterias que residen en orofaringe, tracto gastrointestinal y piel (8).

En cuanto a la etiología de las bacteremias en los pacientes con Neutropenia febril estas pueden ser causadas tanto por cocos Gram Positivos como por bacilos Gram Negativos. La infección por bacterias ocurre en el 85-95% de los casos. Los cocos gram

positivos actualmente suponen el 60% de las bacteriemias documentadas, tras el aumento de su incidencia en los años 80-90. No existe una mayor predisposición a infecciones virales y parasitarias, y las infecciones fúngicas aparecen tras tratamientos prolongados con antibióticos (9).

Muchos centros especializados en la atención de pacientes con cáncer han reportado grandes cambios en la etiología de las bacteremias. Los bacilos Gram Negativos eran reportados como la principal etiología en la década del 70 e inicio de la década del 80, posteriormente los Gram Positivos aumentaron transformándose en los principales agentes etiológicos en la década de los 90. Posteriormente series Europeas comenzaron a reportar resultados similares entre cocos Gram Positivos y bacilos Gram Negativos (10).

Se piensa que algunos factores relacionados con estos cambios epidemiológicos aunque no demostrados por medicina basada en la evidencia y sus posibles mecanismos propuestos son: el mayor uso de catéteres intravasculares que favorecen el ingreso de cocos Gram Positivos colonizadores de la piel como el estafilococo epidermidis y aureus; la mucositis por altas dosis de citosina de arabinosidos, que cambian la flora oral y permiten la translocacion e infección por Streptococo viridans(11). El uso de tratamiento antibiótico inicial dirigidos contra bacilos gram negativos y el amplio uso profiláctico de fluorquinolonas que favorecen la selección microbiana a favor de cocos gram positivos, se cree que han colaborado en aumentar las infecciones por gram positivos en estos pacientes (12). Los bacilos gram negativos producen el 30% de las bacteremias y los microorganismos más frecuentes son: E. coli, Klebsiella Pneumoniae y Pseudomona aeruginosa. Se observa un incremento en Enterobacter spp., Citrobacter spp. y Serratia marcescens. Aunque en la actualidad son menos frecuentes, siguen siendo importantes por su elevada mortalidad entre el 20-30% (13,14).

El papel de la mucositis en la predisposición a infecciones en los pacientes con neutropenia febril es poco entendido e incluso actualmente ni el grado ni el tiempo con mucositis es tenida en cuenta a la hora de escoger el tratamiento antibiótico; la mucositis particularmente la oral parece ser un factor predisponente a infección por cocos gram positivos, especialmente a infección por streptococo viridans(15). En un análisis de datos de 25 pacientes neutropenicos con bacteremia por streptococo viridans, el mismo serotipo fue aislado en la boca de estos pacientes antes que desarrollaran la bacteremia(16),esto demuestra que la cavidad oral es una fuente de estos

microorganismos, y fuertemente sugiere que la disrupción de la mucosa es importante para el desarrollo de la bacteremia. En un estudio la mucositis oral fue más frecuentemente encontrada en pacientes con neutropenia y bacteremia que en sujetos controles sin bacteremia (82% vs 55% p=0.02)(17).En otro estudio de 24 pacientes con neutropenia febril y bacteremia por streptococo viridans 62% tenían mucositis ulcerativa frente a 36% de los sujetos controles sin bacteremia ($p < 0.05$) (18).

La profilaxis antimicrobiana podría también jugar un papel importante en el aumento de infecciones por gram positivos en estos pacientes. El uso de trimetoprim sulfa o fluorquinolonas como profilaxis contra bacilos gram negativos ha sido significantemente asociada a un incrementado riesgo de infecciones por cocos gram positivos ($p< 0.0001$) (19).Esto no es sorprendente dado que los cocos gram positivos son resistentes a estos antibióticos, de modo que se favorece la colonización por estos gérmenes. En otro estudio 75% de los pacientes casos infectados por gram positivos habían sido tratados con una fluorquinolona frente a 22% de los casos controles con bacteremia por gram negativos ($p\leq 0,01$) (20).

La administración de quimioterapia y la toma frecuente de muestras en pacientes con cáncer ha sido grandemente simplificada por el uso de catéteres centrales. A pesar de sus beneficios, el mayor problema con ellos son las infecciones que ocurren en una frecuencia entre 11 a 34%. En un estudio prospectivo aleatorizado para comparar las complicaciones infecciosas en pacientes con cáncer entre catéter central externo vs catéter implantados subcutáneos, se documentaron 25 complicaciones infecciosas, 15 en 13 pacientes con catéter central externo y 10 en 7 pacientes con catéteres implantados. En los externos 6 pacientes tuvieron infección del sitio de entrada, uno una infección del túnel, y dos una combinación de infección del sitio de entrada y el túnel. Seis pacientes tuvieron bacteremias y tres de estas se presentaron durante la fase de Neutropenia. Entre los pacientes con catéteres implantados subcutáneos, dos presentaron infecciones del sitio de entrada, 7 presentaron bacteremias aisladas, y uno presentó bacteremia más infección del sitio de entrada. Cinco de los 10 episodios infecciosos se presentaron durante la fase de neutropenia. Resultando en 4 bacteremias y una infección del sitio de entrada. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto al número total de complicaciones infecciosas ($p = 0,32$), ni en la tasa de ocurrencia de estas durante la fase de neutropenia ($p =0,73$). En 7 de 12 casos de infección del sitio de entrada fue posible cultivar el patógeno. Cinco casos fueron por

Stafilococo aureus y dos por stafilococo coagulasa negativo. Con respecto a las bacteremias siete casos fueron por gram positivos, mientras que 12 casos fueron por gram negativos. Dos pacientes con catéter externo tuvieron bacteremia polimicrobianas frente a uno de los que tenían catéteres implantados. Trece gram positivos fueron aislados, 5 de ellos durante la Neutropenia. Doce gram negativos fueron aislados, siete de ellos durante la Neutropenia. (21).

La sonda vesical es un factor de riesgo especial para infecciones urinarias. La infección urinaria asociada a sonda es la infección nosocomial mas frecuente (40% del total de las infecciones nosocomiales; 80% de las infecciones urinarias nosocomiales), y donde la duración del sondaje es el factor más determinante a la hora de adquirir la infección urinaria con un riesgo de 3 a 7% por día de sondaje. Además múltiples factores como edad avanzada, inmunosupresión y antibioticoterapia; colaboran en que los sondados se conviertan en reservorios de microorganismos resistentes, trasmisibles a otros pacientes y difíciles de tratar.(22). Sin embargo no se han realizado estudios de si el ser portador de sonda vesical se relaciona con el desarrollo de infecciones en los pacientes neutropenicos febriles.

Se sugieren lesiones en piel como celulitis y flebitis, como factores predisponentes a bacteremia por cocos gram positivos en paciente con neutropenia febril, al haber disrupción de la piel en pacientes inmunosuprimidos y colonizados por cocos gram positivos sin embargo no se han realizado estudios para comprobar esta hipótesis.

En nuestra experiencia en Fundación Cardioinfantil al tratar estos pacientes hemos observado que potenciales factores de riesgo en menor frecuencia que en nuestros casos serian catéteres y lesiones en piel, se presentan en un 20% aproximadamente en la infección por Gram Negativos; además notamos una relación de infección Gram Negativos versus Gram Positivos 3:1.

Se han realizado estudios para conocer los microorganismos más frecuentemente asociados a infecciones en estos pacientes pero no estudios para conocer factores de riesgo que predispongan hacia unos determinados gérmenes. Como por ejemplo en Japón se realizó un estudio observacional entre 1985-2002 en la sala de Hematología del Hospital Kinki de la ciudad de Osaka, dividieron el estudio en dos periodos 1985-1996 y 1997-2002. Los patrones de aislamientos fueron comparados, los Gram Negativos fueron más prevalentes durante 1985-1996, pero los Gram positivos fueron más prevalentes durante el segundo periodo. Los estafilococos predominaron,

representando el 22% de los aislamientos, incrementándose también la prevalencia de estafilococos aureus meticilino-resistente de un 5% a un 14%; esta tendencia fue atribuida al uso de antibióticos de amplio espectro y al mayor uso de catéteres intravasculares. Consideraron que el número de pacientes neutropenicos que hacen bacteremia podría ser mayor del 20% que obtuvieron, ya que muchas bacterias son fagocitadas por los neutrofilos de modo que no son detectadas en los hemocultivos tradicionales, pero sí por hibridación in situ la cual detecta DNA bacteriano fagocitado por los neutrofilos(23).

En Noruega se realizó otro estudio, este fue de tipo prospectivo multicentrico entre junio 1998 y junio del 2000 realizado en la división de Hematoncologia de 7 hospitales mayores de Noruega, la población de pacientes consistió de adultos con neoplasias hematológicas o con tumores sólidos. Los pacientes fueron elegibles si cumplían la definición de neutropenia febril, todos los pacientes fueron examinados y se les realizó 2 sets de hemocultivos; 40% de los episodios de bacteremia fueron causados por bacterias Gram Positivas, 41% por bacilos Gram Negativos y 19% fueron polimicrobianos. Las más frecuentes bacterias aisladas fueron E.Coli (25,6%), Estreptococo viridans (15,6%), Estafilococo coagulasa negativo (12,4%) y Klebsiella (7,4%). Ninguno de los Gram Negativos fue resistente a gentamicina, meropenem, ceftazidima o ciprofloxacina. La tasa de mortalidad fue de 1,2% atribuida a infección bacteremica confirmada. Ellos en este estudio demostraron que su esquema inicial de tratamiento en estos pacientes que consiste en Penicilina G mas gentamicina muy diferente a los utilizados en forma general en otros países, continúa aun siendo vigente (24). Otro estudio realizado fue en el Hospital Central de Caracas Venezuela, un estudio de tipo retrospectivo, donde se revisaron 931 historias entre enero de 1998 y diciembre del 2003, solo se consideró 309 que cumplieron los criterios de neoplasia hematológica diagnosticada, que tuvieran neutropenia febril y mayores de 12 años. Predominaron los bacilos Gram Negativos (48%), los cocos Gram positivos (35,1%), hongos (11,5%) y otros agentes (5,4%). Individualmente el estafilococo coagulasa negativo (22,4%) y E.Coli (13,4%) fueron los más frecuentes. La resistencia a la oxacilina de los cocos Gram positivos coagulasa negativos fue de 62,2% frente a los cocos coagulasa positivos que fue de 23,1%. No se reportó resistencia a la vancomicina. Sin embargo presentan gran resistencia los bacilos Gram Negativos, limitando la terapéutica solo a imipenem y cefepime para los cuales también se está generando resistencia (25).

La evaluación inicial del paciente neutropenico febril debe empezar con un buen interrogatorio para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, así como la naturaleza, ciclo y curso de la quimioterapia recibida. Además, es de suprema importancia establecer si el paciente está recibiendo profiláctica o empíricamente antibióticos, corticoides, agentes inmunosupresores y factor estimulante de colonia. También, es conveniente investigar sobre antecedentes de alergias a drogas, previos procesos infecciosos y comorbilidades que pueden aumentar el riesgo de infecciones severas. Es preciso un cuidadoso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal, ano, piel, sitios de aspiración de medula ósea, ojos, sitios de venopuncion, catéteres y tejido periungueal. También debe considerarse la presencia de infecciones concurrentes en otros pacientes hospitalizados en la misma área (26).

Alrededor de un 50% de los Neutropenicos que se tornan febriles tienen una infección establecida u oculta, y al menos hasta un 20% de los que tienen recuentos de neutrofilos <100 tienen bacteremia . La detección de bacteremia en general se logra solamente entre el 19-40% de los pacientes Neutropenicos febriles(27,28).

Al menos dos muestras de hemocultivos para bacterias y hongos deben ser tomadas en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, al menos una muestra debe ser tomada a través del catéter y otra de sangre periférica. Para pacientes con catéteres multilumen, un cultivo debe ser obtenido de cada lumen, identificándolo claramente en la botella del cultivo.

El examen simple de orina puede ser de utilidad, pero debido a la ausencia de granulocitos, el examen microscópico de la orina puede ser normal en presencia de infección urinaria. El urocultivo está indicado si el paciente presenta síntomas o signos de infección, catéter urinario o uroanalisis anormal (28).

La mayoría de los paciente con neutropenia febril presentan radiografía de tórax normal. No obstante, la realización de una radiografía de tórax es conveniente aun en ausencia de síntomas respiratorios, pues sirve como línea de base para comparar con próximos estudios radiológicos. El examen del líquido cefalorraquídeo no es recomendado como un procedimiento de rutina, pero puede ser considerado si la infección del sistema nervioso central es sospechada, recordando que la inflamación meníngea y la pleocitosis pueden estar ausentes en pacientes neutropenicos con meningitis. Adicionalmente, el hemograma completo, pruebas de funcionamiento hepático y renal deben ser

obtenidos como parte del plan de cuidado y vigilancia de toxicidad por drogas. En presencia de diarrea, las heces deben ser examinadas para toxinas de C. Difficile y enteropatógenos. Es importante mencionar, que los fluidos o sitios accesibles con infección potencial deben ser aspirados o biopsiados si es posible, aplicándoles a las muestras obtenidas coloraciones especificas para bacterias, hongos y micobacterias (28,29).

Las infecciones de partes blandas, las relacionadas a catéteres, las infecciones urinarias y la bacteremia tienden a ser las infecciones más comúnmente encontradas en pacientes neutropenicos febriles (29).

Algunos clínicos creen que en ausencia de un foco identificable de infección, la fiebre observada dentro de las seis horas de la administración de un hemoderivado, es poco probable que sea de origen infeccioso. A pesar de esto y debido a las dificultades diagnosticas, los episodios febriles que sean temporalmente asociados con la administración de hemoderivados o con la administración de antineoplasicos, deben ser considerados potencialmente infecciosos y tratados como tal (29,30).

La administración empírica de antibióticos es necesaria en pacientes neutropenicos febriles, porque actualmente no existen pruebas diagnosticas disponibles lo suficientemente rápidas, sensibles o especificas para identificar o excluir la causa microbiana de la fiebre (30). En general, el manejo del paciente Neutropenico, se realiza a base de antibióticos contra un conjunto de potenciales patógenos a los que el paciente resulta vulnerable en el periodo de inmunosupresión. Cuando estos pacientes desarrollan fiebre, un régimen antibacteriano de amplio espectro debe ser iniciado rápidamente de forma intravenosa y a las dosis terapéuticas máximas (30,31).

Una amplia variedad de bacterias Gram Positivas y Gram Negativas pueden ser responsables de estas infecciones y a pesar de que los organismos Gram Positivos predominan en la mayoría de los centros como agentes causales de infección en pacientes con cáncer, la mayoría de estos microorganismos no causan infecciones que comprometan inmediatamente la vida del paciente (31).

La principal razón para una evaluación rápida y para el uso precoz de antibioticoterapia empírica en el paciente inmunocomprometido con infección bacteriana es el riesgo de infecciones por bacterias Gram Negativas pues tienden a ser más virulentas y representan mayor mortalidad. El tratamiento empírico de amplio espectro tradicionalmente puede necesitar la combinación de dos o más antibióticos. Aunque

existen aun controversias en relación al uso de terapia combinada versus monoterapia en pacientes neutropenicos febriles. La terapia combinada continúa siendo una alternativa de primera línea en el manejo de pacientes neutropenicos febriles. Diferentes combinaciones de antibióticos usados en neutropenia febril incluyen aminoglucòsidos más b-lactamicos antipseudomona o regímenes de b-lactamicos dobles. Ninguna combinación particular ha demostrado ser claramente superior a otra (31,32). El régimen a escoger depende de muchos factores entre los que destacan, los patrones de sensibilidad institucional, la experiencia institucional e individual, los parámetros clínicos y los costos. También, ciertas circunstancias como alergia a drogas o disfunción de órganos, pueden limitar el uso de algunos antibióticos (32).

El desarrollo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como los carbapenemicos, ofrece alternativas efectivas como monoterapia en pacientes neutropenicos febriles, con bajas tasas de mortalidad (32,33). Muchos de estos antibióticos usados como monoterapia proveen altos niveles bactericidas, con mínima toxicidad, no requiriendo monitoreo de niveles séricos (33).

Sin embargo, es importante mencionar que ningún esquema específico, droga o combinación de drogas, ni ningún periodo de tratamiento puede ser inequívocamente aplicado a todos los pacientes neutropenicos febriles. El manejo de estos pacientes deber ser altamente individualizado. Es también recomendado involucrar un especialista en enfermedades infecciosas familiarizado con el manejo de infecciones en pacientes inmunocomprometidos con cáncer (34).

La clasificación de los pacientes adultos según el riesgo de infección en de alto y bajo riesgo a revolucionado el manejo de estos pacientes. Hasta hace poco, todos los pacientes Neutropenicos febriles y aun algunos con cáncer no neutropenicos eran hospitalizados y recibían antibióticos parenterales de amplio espectro. Sin embargo, la evaluación del riesgo se está aceptando en la práctica clínica, lo cual la convierte en uno de los mayores cambios en el manejo de los pacientes neutropenicos febriles. Los pacientes clasificados de bajo riesgo por ser jóvenes, por no tener comorbilidades asociadas, por no tener foco aparente, ni disfunción orgánica, sin inestabilidad hemodinámica pueden ser tratados en casa con antibióticos vía oral siempre y cuando los sistemas de salud permitan un adecuado seguimiento diario en casa y además tengan fácil acceso a los servicios de salud en caso de complicaciones; esto ha permitido

disminuir la aparición de infecciones nosocomiales y menor uso de catéteres intravasculares permitiendo ahorro en costo y en hospitalizaciones innecesarias(35).

La monoterapia es aceptada con el uso de uno de los siguientes antibióticos: cefepime, ceftazidima, imipenem o meropenem. Si se prefiere el uso de dos drogas se recomienda usar un aminoglucosido mas una penicilina antipseudomona, cefalosporina (cefepime o ceftazidima) o carbapenemicos. Combinaciones incluyendo quinolonas con b-lactamicos o glucopeptidos son una opción para el manejo inicial de pacientes que no han recibido profilaxis con quinolonas (36,37).

Si el paciente tiene criterios para uso de vancomicina, esta puede combinarse con ceftazidima, con o sin un aminoglucosido; carbapenemicos con o sin un aminoglucòsido; o penicilina antipseudomona con un aminoglucòsido. La inclusión de vancomicina como terapia empírica inicial es recomendada en los siguientes escenarios: Sospecha clínica de infección severa relacionada con catéteres Ej. Bacteremia y celulitis. Colonización con neumococos resistentes a penicilinas, o cefalosporinas, o S. aureus resistente a meticilina. Hemocultivos positivos para bacterias Gram Positivas, antes de obtener la identificación final y susceptibilidad. En pacientes con hipotensión o inestabilidad hemodinámica. Uso de quimioterapia que produzca daño sustancial en la mucosa e incremente el riesgo de infecciones estreptocócicas causadas por cepas resistentes a penicilinas. Ej. estreptococo viridans. El uso profiláctico de Quinolonas también es recomendación de inicio de vancomicina, ya que las quinolonas son inductoras de estafilococo aureus meticilinoresistente (38).

Algunos autores consideran que una adecuada cobertura contra microorganismos Gram Positivos puede ser lograda sin recurrir al uso inicial de la vancomicina, en lo cual resultan útiles por ejemplo, un aminoglucòsido mas una penicilina antipseudomona, o una cefalosporina de espectro extendido (cefepime, ceftazidima), o combinaciones de una penicilina antipseudomona mas una cefalosporina de espectro extendido, o una droga como la ceftazidima o el aztreonam mas un betalactamico con actividad contra Gram Positivos (oxacilina, nafcilina). La teicoplanina ha sido usada como alternativa a la vancomicina, pero estudios adicionales son requeridos en pacientes neutropenicos febriles. El linezolide, es una droga prometedora para el tratamiento de infecciones por bacterias Gram Positivas susceptibles y resistentes a drogas de uso convencional, incluyendo enterococos resistentes a vancomicina, aunque su asociación con mielosupresión puede limitar su uso en pacientes neutropenicos. Nuevos

antimicrobianos como gatifloxacina, moxifloxacina, levofloxacina y ertapenem necesitan evaluaciones adicionales que soporten su uso en pacientes con neutropenia febril (39).

En vista de que es importante conocer los microorganismos más frecuentemente aislados, pretendemos conocer cuáles son los factores de riesgo relacionados con la infección hacia un determinado microorganismo con el fin de mejorar la terapia empírica inicial. Volviendo a retomar el tema sobre aislamientos microbiológicos y si bien es cierto que aun predominan los cocos Gram Positivos en muchos países, con base en nuestra experiencia nos permitimos afirmar que en nuestro medio local son más frecuentes los bacilos Gram Negativos los cuales también se asocian a alta mortalidad y lo cual pretendemos demostrar en nuestro estudio.

Objetivos

General

Investigar si el desarrollo de mucositis,lesiones en piel, uso de catéter central, sonda vesical y uso previo de antibióticos son potenciales factores de riesgo para infección por microorganismos Gram Positivos y Gram Negativos en los pacientes con Neutropenia febril postquimioterapia hospitalizados por el servicio de Hematoncologia.

Específicos

Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados y patrones de sensibilidad en los pacientes con neutropenia febril postquimioterapia del servicio de Hematoncologia de la Fundación Cardioinfantil.

Conocer los focos infecciosos más frecuentes.

Conocer la tasa de bacteremia en los pacientes con Neutropenia febril postquimioterapia en la Fundación Cardioinfantil.

Calcular la tasa de mortalidad en los pacientes con Neutropenia febril postquimioterapia en la Fundación Cardioinfantil.

Propósito

Se realizo esta investigación con el fin de conocer los factores de riesgo asociados con el desarrollo de infecciones hacia un determinado grupo de bacterias en nuestros pacientes neutropenicos así como también determinar nuestros patrones locales microbiológicos y de sensibilidad con el fin de orientar al diseño de guías locales de manejo de pacientes neutropenicos febriles del servicio de Hematoncologìa y ayudar a contribuir en un mejor manejo el cual tenga impacto en morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Aspectos Metodológicos

Tipo de Estudio:
Analítico de Casos y Controles.

Población de Referencia y Muestra:
Pacientes Neutropenicos febriles postquimioterapia hospitalizados por el servicio de Hematoncologia en la Fundación Cardioinfantil en el periodo del 2006-2008.

Tamaño de la Muestra:
El tamaño de la muestra se calculó con base al potencial factor de riesgo en menor frecuencia que en nuestros casos serian catéteres y lesiones en piel que se espera que se presenten en un 20% en la infección por Gram Negativos. Asumiendo un error tipo I del 5% y un poder estadístico de 80%, con una relación de infección en caso de Gram Negativos versus Gram Positivos 3:1 y un mínimo riesgo relativo a detectar de 2,5 el estudio necesita 200 pacientes infectados por Gram Negativos (controles) y 65 pacientes infectados por Gram Positivos (casos).

Criterios de Inclusión**:**
Pacientes hospitalizados en el servicio de Hematoncologia y que cumplan con la definición de Neutropenia febril postquimioterapia:
Neutrofilos absolutos ≤ 500 cel/mm3
Fiebre (T oral ≥ 38,3º C o una temperatura oral > 38 ºC en 2 tomas realizadas en un periodo mínimo intervalo de 1 h).
Pacientes con cultivos y antibiograma positivos para Gram Positivos o Gram negativos.

Criterios de exclusión**:**
Pacientes menores de 18 años de edad.
Pacientes Neutropenicos febriles por otras causas como SIDA y Medicamentos diferentes a los Antineoplásicos.

Tabla 1: Variables.

Variables	Definición Conceptual	Escala de Medición
Mucositis	Inflamación de las membranas mucosas ya sea oral o rectal	Si No
Uso de catéter central	Instrumento tubular para hacer entrar o salir un fluido de un vaso sanguíneo insertado sobre una vena central.	Si No
Lesiones en piel	Inflamación de la piel incluyendo: celulitis y flebitis.	Si No
Uso previo de Antibióticos	Uso de antibióticos en las últimas tres semanas previas al ingreso.	Si No
Uso de sonda vesical	Instrumento tubular introducido atraves de la uretra para drenar la orina contenida en la vejiga.	Si No

Hipótesis Nula:

Al comparar pacientes Neutropenicos febriles infectados por bacterias Gram Positivas (casos) versus pacientes neutropenicos febriles infectados por bacterias Gram Negativas (controles) no se encuentran diferencias en factores potenciales de riesgo.

Hipótesis Alterna:
Al comparar pacientes Neutropenicos febriles infectados por bacterias Gram Positivas (casos) versus pacientes neutropenicos febriles infectados por bacterias Gram negativas (controles) si se encuentran diferencias en factores potenciales de riesgo.

Definición de Casos:
Pacientes hospitalizados con Cáncer por el servicio de Hematoncologia con fiebre y neutrofilos $\leq$ 500 cel / mm3 con aislamiento de bacterias Gram positivas en medios de cultivo.

Definición de Control:
Pacientes hospitalizados con Cáncer por el servicio de Hematoncologia con fiebre y Neutropenia $\leq$ 500 cel/ mm3 con aislamiento de bacterias Gram negativas en medios de cultivos.

Técnica de recolección de la Información:
Se recolectó la información en un formulario sencillo en donde se anotó datos de identificación como edad y sexo; el tipo de Neoplasia y se recolectó información con respecto a la presencia o no de potenciales factores de riesgo como son Mucositis, uso de dispositivos intravasculares, lesiones en piel, uso previo de antibióticos y uso de sondas vesicales; descripción sobre el tipo de bacteria aislada según el Gram y patrones de sensibilidad; como también se describió sobre el desenlace final de la infección ya fuera la supervivencia o defunción del paciente.

Materiales y Métodos:

Realizados los formularios recolectamos la información revisando las historias clínicas durante la hospitalización y en archivos de pacientes con diagnostico de Neutropenia febril hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil entre el 2006-2008. Se verificó primero que cumplieran con la definición de Neutropenia febril y segundo que tuvieran aislamiento microbiológico.

Análisis Estadístico:

Nosotros primero usamos medidas descriptivas, caracterizando casos y controles, con base en factores de riesgos potenciales los cuales pensamos están relacionados con el desarrollo de infección en los pacientes Neutropenicos febriles y que además predisponen hacia un determinado tipo de microorganismo, los cuales incluyen Mucositis, lesiones en piel, uso de dispositivos intravasculares, el uso previo de antibióticos y el uso de sondas vesicales.

Nosotros usamos el Odds ratio como el resumen básico estadístico para calcular variaciones en el riesgo.

Plan de análisis de los Resultados

Tabla 2. Características Generales.

Características	Casos (65)	Controles (200)	Total (265)	p
Sexo	**M(75%) H (25%)**	**M(56%) H (44%)**		
Edad Promedio	**45años (SD19,3)**	**44años (SD18,7)**		**> 0,2**
Peso Promedio	**64kg (SD 5,9)**	**68kg (SD 11,1)**		**> 0,2**
LLA	**10**	**15**	**25**	**<0,05**
LMA	**45**	**160**	**205**	**<0,05**
LNH	**7**	**22**	**29**	**<0,0**
EH	**2**	**2**	**4**	
M.MULTIPLE	**1**	**1**	**2**	

(LLA:Leucemia linfoide aguda;LMA:Leucemia mieloide aguda;LNH:Linfoma No Hodgkin,EH:Enfermedad de Hodgkin y MM:Mieloma multiple).

Tabla 3. Análisis de Variables.

Variables	Caso	Control	OR	Valor p	IC-95%
Mucositis	5/65	20/200	0,75	> 0,5	0,26-2,0
Catéter central	10/65	6/200	5,8	<0,01	2,0-16,8
Lesiones de piel	15/65	8/200	7,2	<0,001	2,89-17,9
Antibióticos Previos	2/65	15/200	0,39	<0,01	0,08-1,75
Sonda vesical	4/65	22/200	0,53	>0,2	0,17-1,6

Tabla 4. Mortalidad y bacteremia.

	Cocos Gram +	Bacilos Gram -
Pacientes	65	200
Bacteremia	65	135
Muertes	5	26

*Tasa de mortalidad: 11,7% y Tasa de bacteremia 75%.

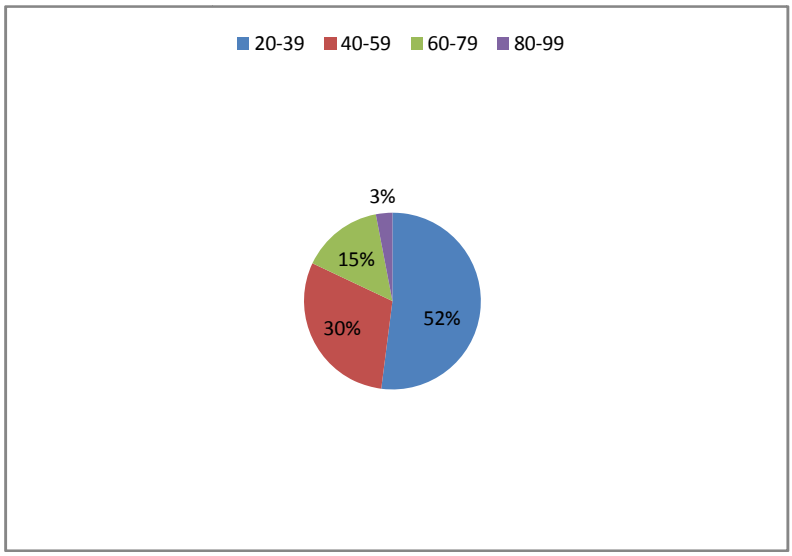

Figura 1. Distribución por grupos de edad (años)

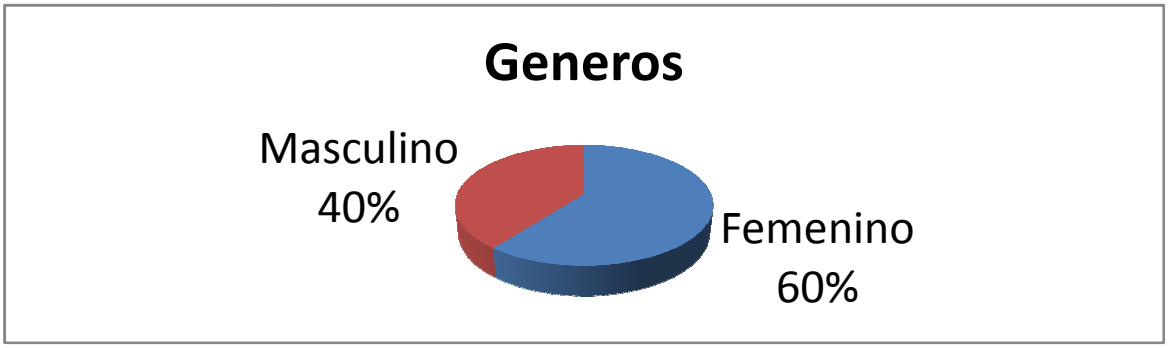

Figura 2. Distribución por Géneros.

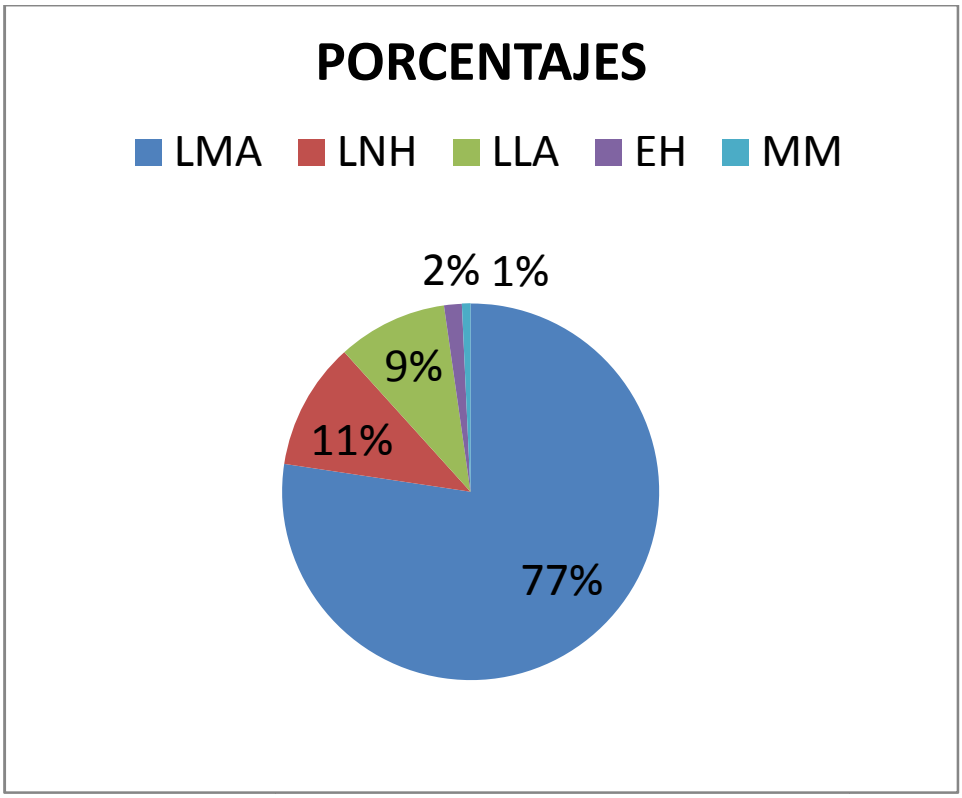

Figura 3. Distribución por Neoplasias. (LLA:Leucemia linfoide aguda;LMA:Leucemia mieloide aguda;LNH:Linfoma No Hodgkin,EH:Enfermedad de Hodgkin y MM:Mieloma multiple).

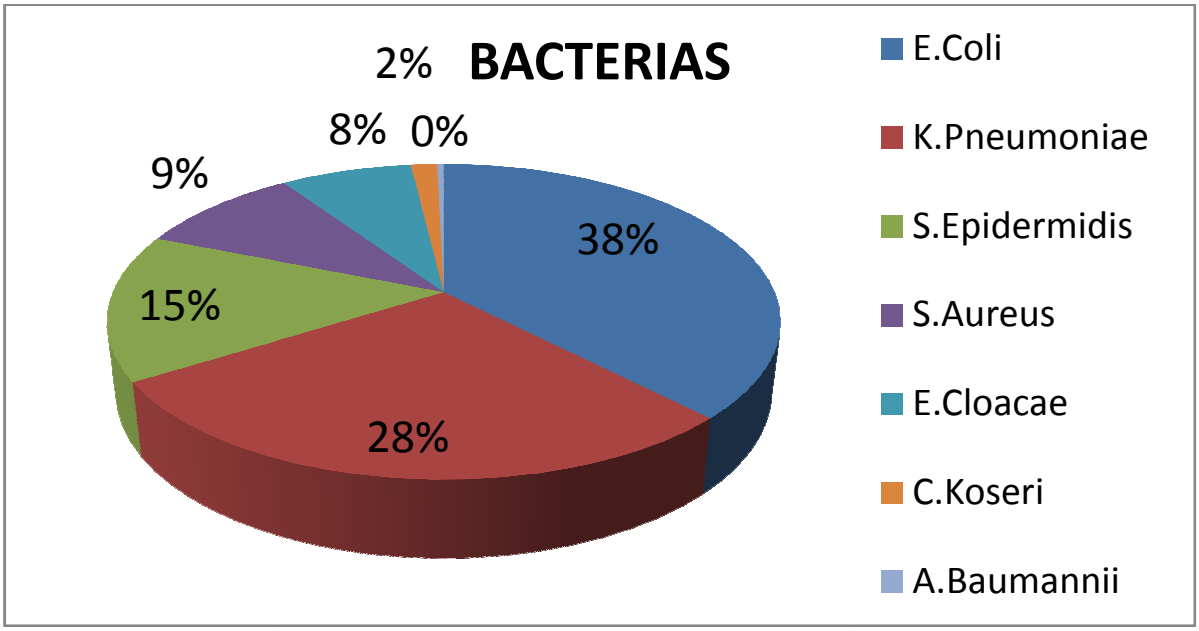

Figura 4**.** Bacterias aisladas.

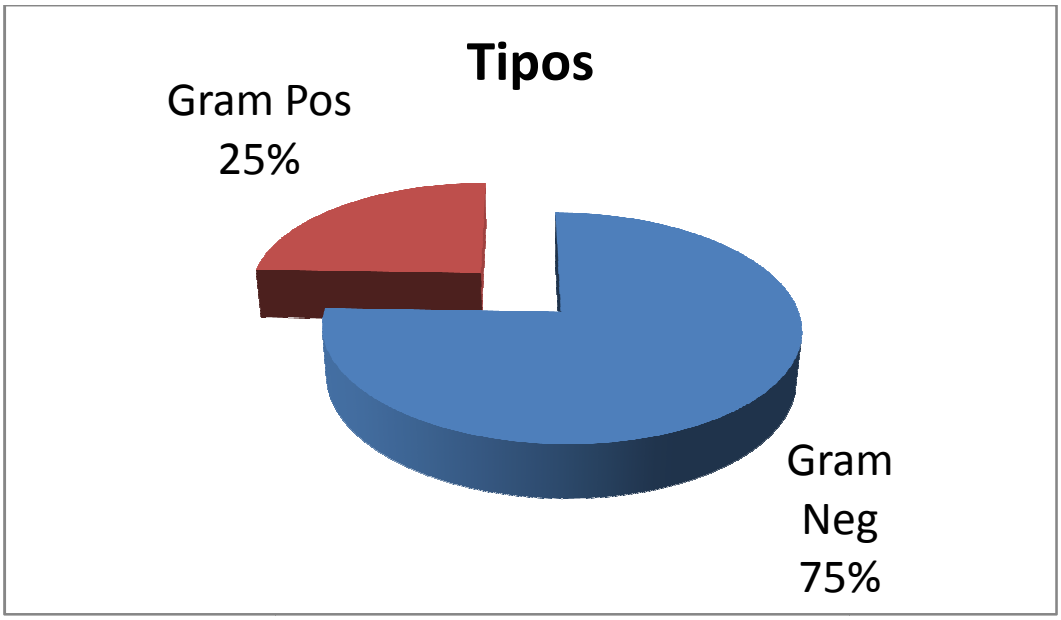

Figura 5. Tipos de Bacterias.

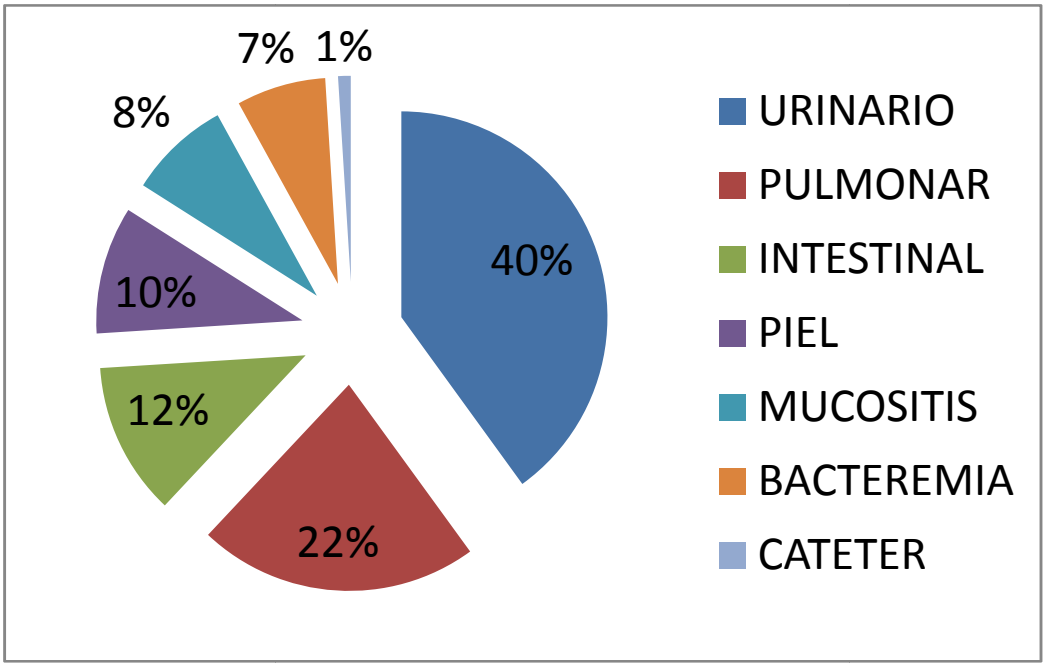

Figura 6. Distribución por focos infecciosos.

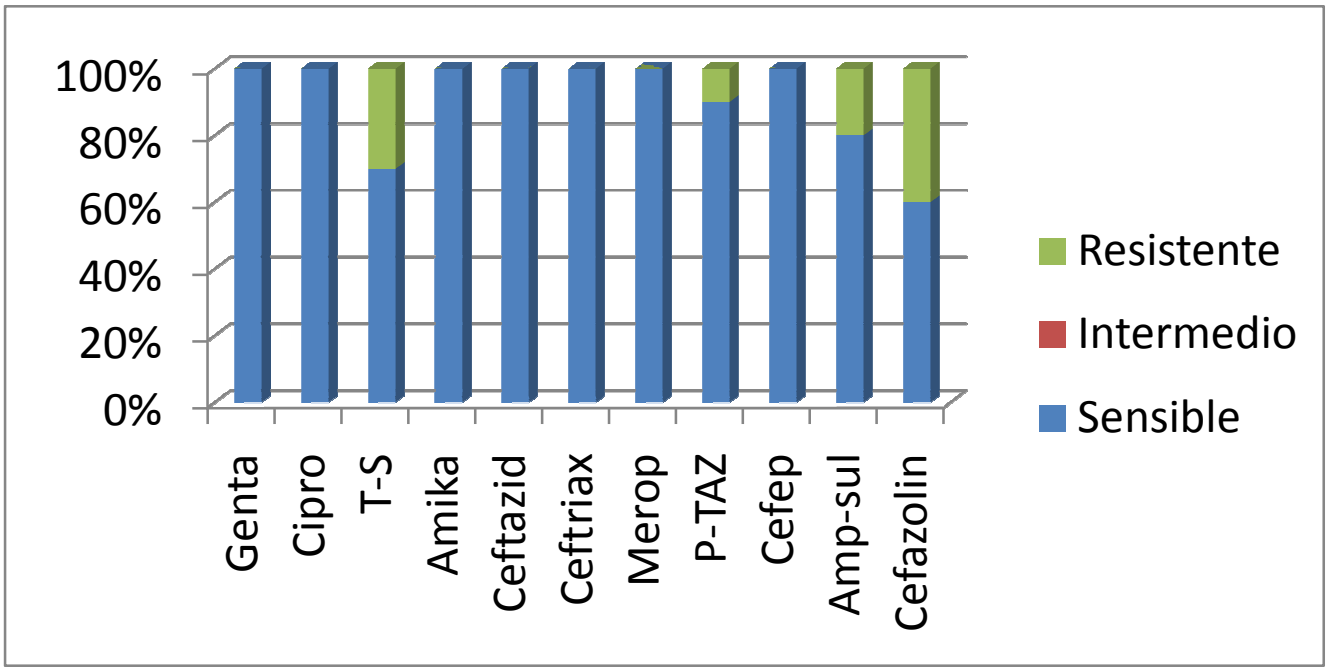

Figura 7. Sensibilidad-Resistencia de la E. Coli.

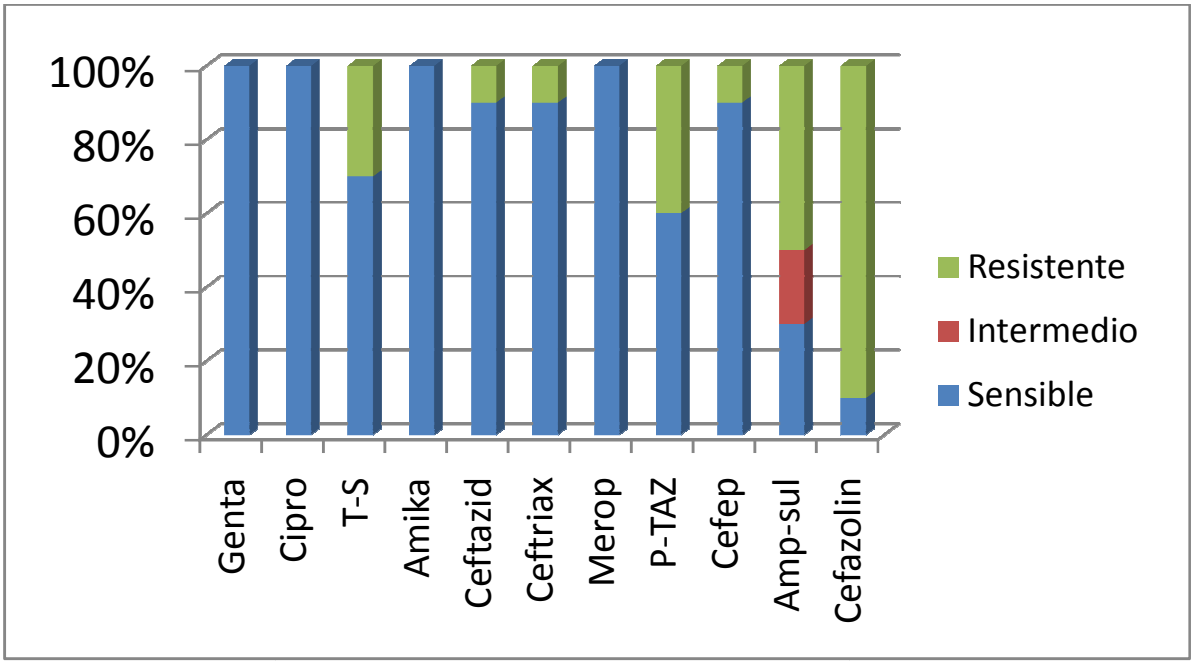

Figura 8. Sensibilidad-Resistencia de la K. Pneumoniae.

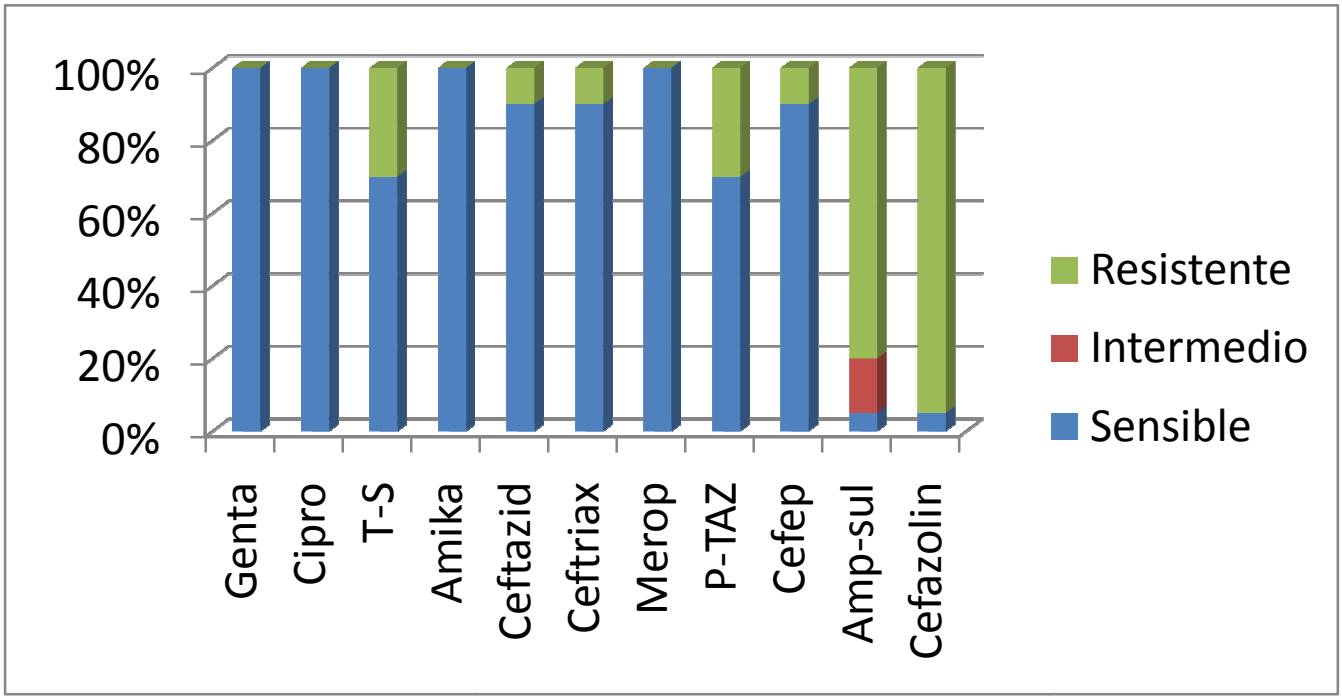

Figura 9. Sensibilidad-Resistencia del E. Cloacae.

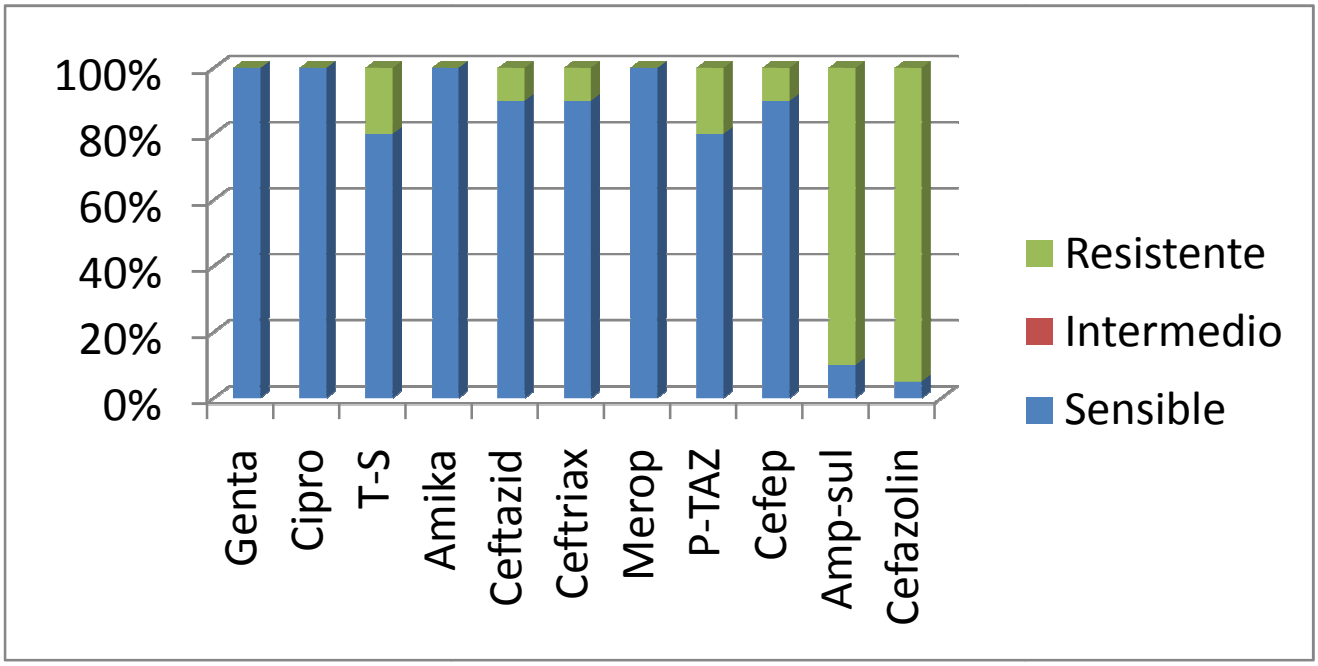

Figura 10. Sensibilidad-Resistencia del C. koseri.

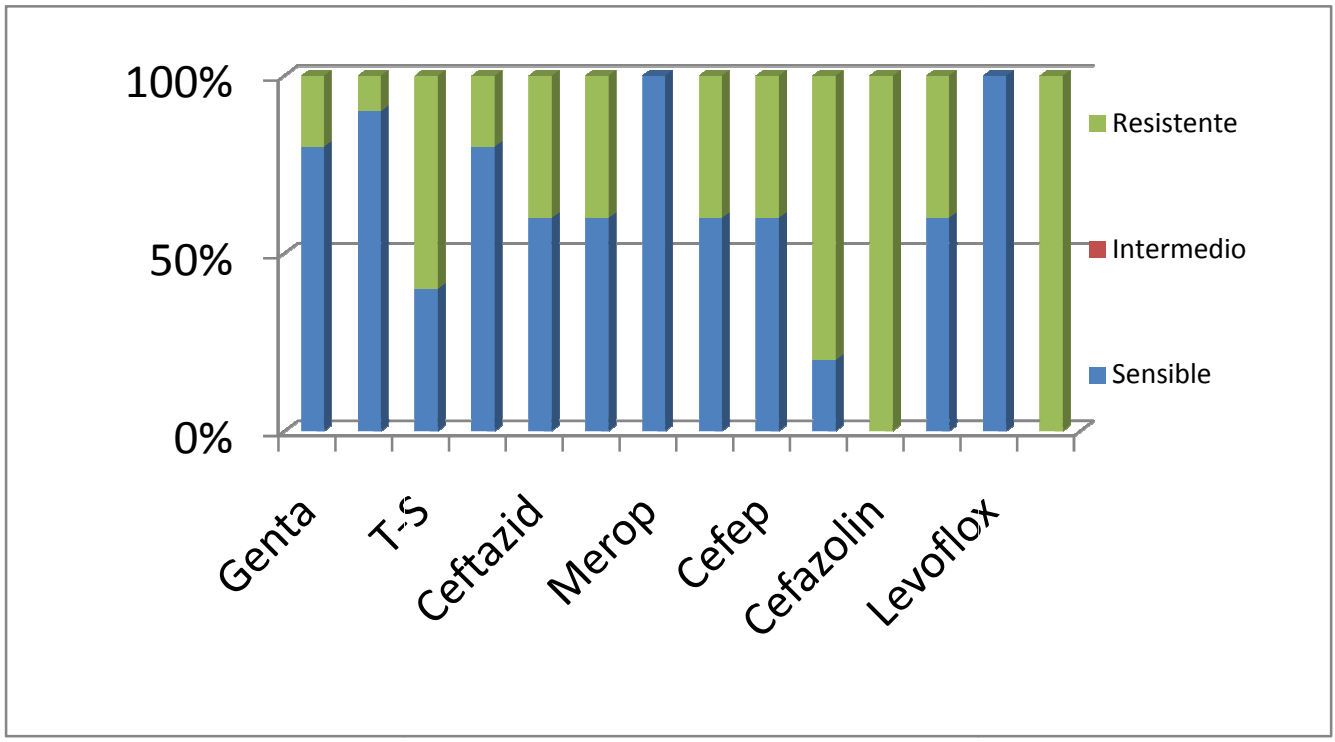

Figura 11. Sensibilidad-Resistencia del A. Baumannii.

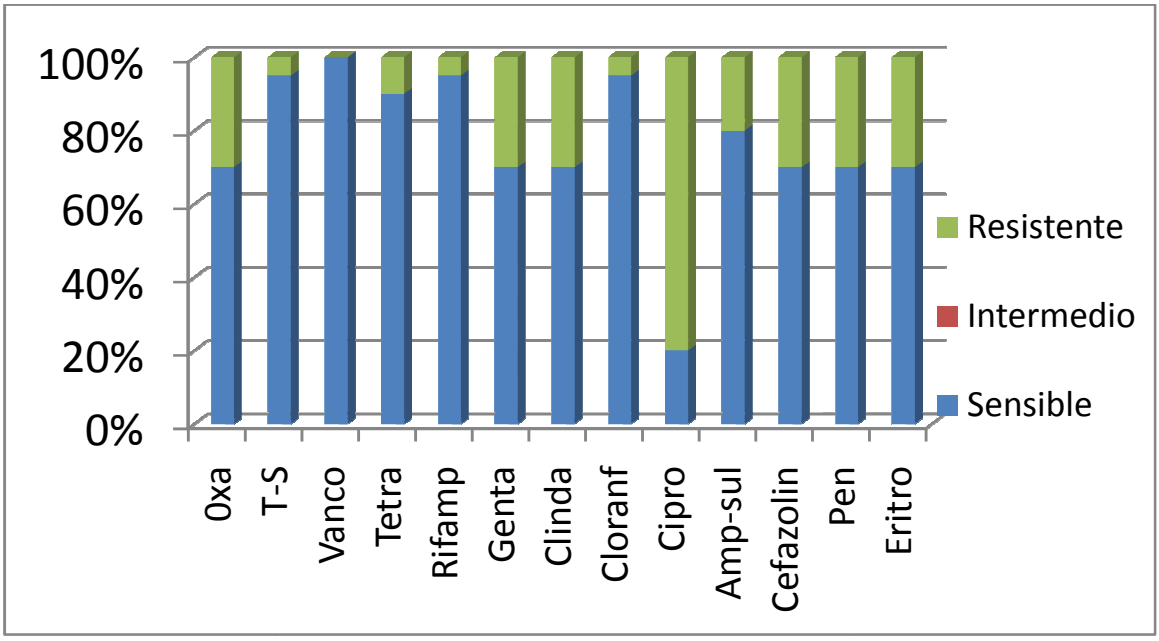

Figura12. Sensibilidad-Resistencia del S. Aureus.

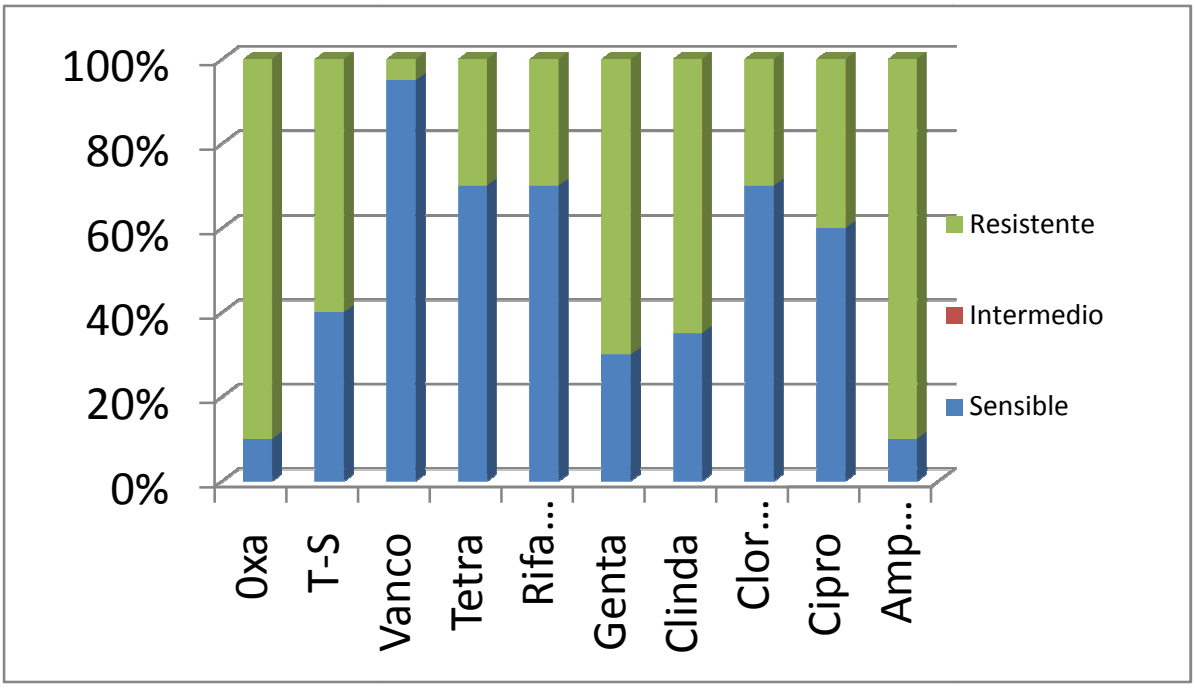

Figura 13. Sensibilidad-Resistencia del S. Epidermidis.

Resultados

En total, 65 casos y 200 controles fueron analizados en el estudio. La Fundación Cardioinfantil aporto el 100% de la muestra. Las Mujeres fueron 75% de casos y 56% de controles, la edad promedio en años de casos: 45(SD19,3) y controles 44(SD18,7).No hay diferencias clínica o estadísticamente significativas en peso corporal. Hubo diferencias significativas con respecto al tipo de Neoplasia a favor de Leucemia mieloide aguda ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Los casos tienen como factores de riesgo: Lesiones en piel (-OR 7,2; IC 95%: 2,89-17,9, $p< 0,001$) y uso de dispositivos intravenosos centrales (-OR 5,8; IC 95%: 2,0-16,8, $p < 0,010$) (Tabla 3).

La Tasa de mortalidad fue de 11,7% y la de Bacteremia 75%. (Tabla 4).

La mayoría de los pacientes estaban entre los 20 a 59 años de edad, representando el 82% del total de la muestra (figura 1).

La mayoría de los pacientes eran mujeres (60%) frente a los hombres (40%) del total de la muestra (figura 2).

Las neoplasias más frecuentemente encontradas fueron: Leucemia mieloide aguda, Linfoma No Hodgkin y Leucemia linfoide aguda con 77%,11% y 9% respectivamente (figura 3).

La E.Coli es la bacteria más frecuentemente aislada con 38% seguida de K.Pneumoniae y S.Epidermidis con 28% y 15% respectivamente (Figura 4). Las Infecciones por Bacilos gram negativos son más frecuentes 75% frente a gram positivos 25% (Figura 5).

La Infección urinaria es el foco más frecuente 40%, seguido de Foco pulmonar e intestinal con 22% y 12% respectivamente (Figura 6).

Los Bacilos Gram negativos más frecuentes tienen aun buena sensibilidad a piperacilina-tazobactam considerado antibiótico de primera línea en Fundación Cardioinfantil (Figura 7 a 11). El S.Aureus presenta aumento de resistencia (30%) a oxacilina y cefazolina, mientras que el S.Epidermidis es solo altamente sensible(95%) a vancomicina (Figuras 12 y 13).

Discusión

Este estudio sugiere como factores de riesgo para infección por cocos gram positivos el uso de catéter central y las lesiones en piel. Posiblemente estos pacientes son mas colonizados por cocos gram positivos que aprovechan la inmunosupresión, los sitios de entrada de catéter y las lesiones en piel como puerta de entrada para causar infección. Sin embargo se comentaran problemas que se presentan en los estudios de casos y controles.

Estos pacientes se vigilan frecuentemente, se les toman hemocultivos repetitivos aumentando con cada toma la posibilidad de producir contaminación de los hemocultivos por cocos gram positivos, favoreciendo el sesgo de mal clasificación, considerando a muchos pacientes como verdadera bacteremia cuando lo que se trataba era de contaminación, aumentando entonces la asociación entre lesiones en piel y uso de catéter con la infección por gram positivos. Tuvimos tres pacientes con aislamientos tardíos y en uno de tres hemocultivos de S. Epidermidis que fueron clasificados como Bacteremia por catéter cuando seguramente correspondían a contaminación, sin embargo por la fragilidad de estos pacientes se les dio el beneficio del tratamiento antibiótico.

En este estudio la Tasa de bacteremia fue de 75% que contrasta con 35% de la literatura mundial (3), posiblemente porque nuestros pacientes consultan tardíamente retrasando el tratamiento antibiótico, favoreciendo que una infección localizada se convierta en bacteremia. Otro factor es que todos los pacientes fueron manejados intrahospitalariamente y se les tomaron hemocultivos. También tenemos un sesgo de selección ya que el tener aislamiento microbiológico fue un criterio de inclusión. La mayoría fueron pacientes con Leucemia mieloide aguda 77% la cual se relaciona con mayor frecuencia de infección y bacteremia al comparar con otras neoplasias hematológicas (6). Además tres de nuestros pacientes infectados por S. Epidermidis fueron clasificados como Bacteremia verdadera y la historia clínica no fue clara en diferenciar entre bacteremia y contaminación.

LaTasa de mortalidad nuestra fue de 11,7% que contrasta con 7% en estudios europeos (1); posiblemente porque tenemos más casos de infección por Bacilos Gram negativos los cuales son más virulentos y agresivos representando mayor mortalidad. Además tenemos mayor tasa de bacteremia y nuestros pacientes consultan y se les trata tardíamente empeorando así el pronóstico. En nuestro estudio son más frecuentes los

Bacilos gram negativos 75% en contraste con 70% de cocos gram positivos en la literatura mundial (2), posiblemente porque tenemos fallas en lavado de manos y otras medidas de protección y manejamos la Neutropenia febril exclusivamente en el medio intrahospitalario favoreciendo que se infecten por bacilos gran negativos nosocomiales. Otro posible factor es que nosotros usamos menos las quinolonas las cuales seleccionan la flora a favor de los cocos gram positivos.

Conclusiones

Este estudio sugiere como factores de riesgo de infección por gram positivos en los pacientes con Neutropenia Febril postquimioterapia: el uso de catéter central y lesiones en piel. Las medidas que podrían ayudar a controlar y disminuir las infecciones en pacientes con Neutropenia Febril postquimioterapia podrían ser mejorar las medidas de protección y evitar accesos vasculares y toma de muestras innecesarias.

Con respecto al tratamiento sugiere continuar el uso de Piperacilina-tazobactam como antibiótico de primera línea en la Fundación Cardioinfantil.

Organigrama

Autor:

Dr Alberto Yunez Luquetta. Residente de Medicina Interna.

Función: realizar el trabajo totalmente, recolectar la información.

Tutor Temático:

Dr Carlos Aguirre. Médico Internista. Fundación Cardioinfantil.

Función: Revisar la parte temática de la investigación.

Tutor Metodológico:

Dr. Rodolfo Dennis. Internista-Neumologo-Epidemiólogo Clínico.

Función: Vigilar la adecuada elaboración del trabajo y realizar las correcciones pertinentes.

Cronograma de Actividades:

Trabajo de investigación	Julio 2006	Agosto-Noviembre 2006	Agosto-Noviembre 2006	Diciembre 2006	Enero-junio 2007	Julio-Diciembre 2007	Enero-Octubre 2008	
Recolección de Información propuesta de investigación								
Elaboración Objetivos y Planteamiento del Problema								
Elaboración del Marco Teórico								
Muestra, Instrumento de Recolección de Datos								
Plan de Análisis de la Información								
Recolección de Datos								
Análisis e Interpretación								
Conclusiones, Recomendaciones y Elaboración del Informe Final								

Presupuesto

Se estimo el siguiente presupuesto para la elaboración y desarrollo de esta Investigación:

CONCEPTO	NUMERO	VALOR UNITARIO	TOTAL
Valor cartucho tinta negra y color impresora Lexmark X73	1 Cartucho Tinta Negra 1 Cartucho tinta Color	$ 65000 $ 75000	$ 140000
Impresión Copias Instrumento de recolección de datos	40 Hojas por ambos lados	$ 800	$32000
Transporte colectores de datos. Colectivo	20 Viajes	$ 600	$ 12000
Lapiceros Kilométricos	3 lapiceros	$ 400	$ 1200
Hojas tamaño carta	500 Hojas	$ 50	$ 25000
Consumo de luz (realización trabajo de Investigación)	400 KWH	$ 221	$ 88400
TOTAL			$ 298600

Aspectos Éticos

Aunque se trata de un estudio sin riesgo, fue presentado ante el comité de ética en Investigación de la Fundación Cardioinfantil.

Nos limitamos durante el estudio a obtener información de los registros en historias clínicas, no realizamos ningún tipo de intervención o manipulación del tratamiento de los pacientes.

Pretendemos conocer los factores de riesgo potenciales para infecciones en los pacientes Neutropenicos febriles, como también identificar los microorganismos más frecuentemente aislados y patrones de sensibilidad, lo cual nos permita elegir al ingreso empíricamente el mejor antibiótico para tener impacto en un mejor control de infecciones y disminuir la mortalidad en estos pacientes quienes son los que más se beneficiarán.

Referencias Bibliográficas

1. Cameron D. European Organisation for research and Treatment of cancer. Eur J Cancer 2006; 42(15):2433-53.
2. Santolaya M. Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. Rev Chilena Infectol 2005; 22 suppl 2: 79-113.
3. Fraser A. Additional anti- Gram-positive antibiotic treatment for febrile Neutropenic cancer patients. ACP J CLUB 2006; 144(1):1233-54.
4. Vardakas KZ. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile Neutropenic patients. Lancet infect Dis 2005; 5(7):431-9.
5. Vidal L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. ACP J Club 2005;142(2):32-39.
6. Diaz C. Individualized evaluation of the risk of infections in the oncohematologic patient. Rev Esp Quimioter 2006; 19(2):117-29.
7. Carrera E. Febrile neutropenia: past, present and future. Enferm Infect Microbiol Clin 2005; 23(5): 2-26.
8. Viscoli C. Infections in patients with febrile Neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 2005; 40(4):240-5.
9. Figuera M. Microbiological isolates in patients with febrile Neutropenia and haematological neoplasias. Rev Esp Quimioter 2006; (3):247-51.
10. Garcia J. Initial evaluation of febrile Neutropenic patients: risk quantification. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23(5): 19-23.
11. Urabe A. Clinical features of the Neutropenic host: definitions and initial evaluation. Clin Infect Dis 2004; 39(1): 553-60.
12. 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(1): 225-31.
13. Antoniadau A. Infectious complication of febrile Leukopenia. Infect Dis Clin North Am 2001; 15(2): 457-82 .
14. Kanamaru A. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2004; 39(1): 76-89.
15. Tangen J. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway:

microbiological finding and antimicrobial susceptibility. Scand Infect Dis 2005;37(6-7): 455-64.

16. Richard P.Viridans Streptococcal bacteraemia in patients with neutropenia.Lancet 1995;345:1607-9.
17. Bochud PY.Bacteremia due to viridians streptococcus in neutropenic patients with cancer:Clinical spectrum and risk factors. Clin Infect Dis 1994;18:25-31.
18. Ruescher TJ.The impact of mucositis on alfa hemolytic streptococcal infection in patients with cancer. Cancer 1998;82:2275-81.
19. Elting LS.Septicemia and shock syndrome due to viridians streptococci: a case control study of predisposing factors.Clin Infect Dis 1992;14:1201-7.
20. Kern W.Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy: a review of 55 cases. Infection 1990;18:138-45.
21. Mueller B. A prospective randomized trial comparing the infectious and noninfectious complications of an externalized catéter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. J Clin Oncol 1992;10:1943-48.
22. Hernandez J.Documento de concenso sobre el manejo de las infecciones urinarias.Andalucia España Julio del 2007.
23. Tatsumi Y.Microbiological data for patients with febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2004;40:17-20.
24. Sigurdardottir K. A multicentre prospective study of febrile neutropenia in Norway.Scand Journal Infect Dis 2006;37:455-64.
25. Carballo M.Aislamiento microbiológico en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas.Revista Española de quimioterapia 2006;20:259-62.
26. Rabagliati R.Rational approach towards the patient with cáncer,fever and Neutropenia.Revista Chilena de Infectologia 2006;22:79-113.
27. Maschmeyer G.Diagnosis and antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients.Ann Hematol 2003;82:118-26.
28. Salavert M.Individualized evaluation of the risk of infections in oncohematologic patient. Revista Española de Quimioterapia 2006;20:117-20.
29. Garcia JE. Initial evaluation of febrile neutropenic patients: Risk quantification.Enferm Infecc Microbiol clinic 2005;23:19-23.
30. Yahav D.Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia:systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. J antimicrobial chemother 2006;58:479-80.

31. Bliziotis IA.Ciprofloxacin vs aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia. Mayo Clin Proc 2005;80:1122-25.
32. Rolston KV. Use of antimicrobial agents in patient with cancer and neutropenia. Clin Infectious Dis 2004;39:44-48.
33. Masaoka T.Evidence based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan.Clin Infec Dis 2004;39:49-52.
34. Micozzi A. Piperacillin/tazobactam/Amikacin versus Piperacillin/amikacin/teicoplanin in the empirical treatment in neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infec Dis 1993:12:1-8.
35. Pico JL. Should vancomycin be used empirically in febrile patients with prolonged and profound neutropenia?Results of a randomized trial.Eur J Med 1993:2;275-80.
36. Hughes WT.2002 guidelines for the use antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
37. Talcott JA.Risk assessment in patients cancer fever and neutropenia. J Clin Oncol 1992;10:316-22.
38. Talcott JA.The medical course of cancer patients with fever and neutropenia:clinical identification of a low risk subgroup at presentation.Arch Intern Med 1988;148:2561-8.
39. Chamilos G.Outpatient treatment of low risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin.Cancer 2005;103:2629-35.

Anexos

FORMULARIO

EDAD_____

SEXO_____

DX ONCOLOGICO_____

OTRAS COMORBILIDADES_____

BACTERIA AISLADA_____

TIPO DE CULTIVO_____

SENSIBILIDAD_____

RESISTENCIA_____

MUCOSITIS SI _____ NO_____

DISPOSITIVO INTRAVASCULAR SI_____ NO_____

LESIONES EN PIEL SI____ NO_____

ANTIBIOTICOS PREVIOS HACE 3 SEMANAS SI___ NO_____

TIPO DE ANTIBIOTICO _____

USO DE SONDA VESICAL SI_____ NO_____

DESENLACE VIVO_____ DEFUNCION_____