



**República de Nicaragua  
Ejército de Nicaragua  
Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”  
Sub Dirección Docente**

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

ACEPTADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE NICARAGUA Y POR LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA – LEÓN

**DR. JOSÉ INDALECIO LÓPEZ ZAMORÁN**

No. cédula: **161-270394-0001T**, culminó la Especialidad de **MEDICINA INTERNA**

en el año Académico: 2018-2021

Realizó Defensa de Tesis: **“MANEJO CLÍNICO Y TERAPIA ANTIMICROBIANA DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES INGRESADOS EN EL SERVICIO DE HEMATO - ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS ENERO 2018 A OCTUBRE 2020”**.

En la ciudad de Managua, miércoles 24 de marzo del año dos mil veintiuno.

Capitán Dra. Lineth Magaly Hodgson Reyes

Nombre y apellidos

\_\_\_\_\_  
Firma del Presidente

Dra. René Lucía Arauz Jiménez

Nombre y apellidos

\_\_\_\_\_  
Firma del Secretario

Dr. Alejandro José Camacho Delgado

Nombre y apellidos

\_\_\_\_\_  
Firma del Vocal

\_\_\_\_\_  
Coronel

**DR. DAVID SALVADOR ZAMORA TÓRREZ**

Sub Director Docente

Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA**

**UNAN-MANAGUA**

**HOSPITAL MILITAR ESCUELA "DR. ALEJANDRO DAVILA BOLAÑOS"**



**Facultad de Ciencias Médicas**

**Tesis para optar al título de Especialista en Medicina Interna**

Manejo clínico y terapia antimicrobiana de la neutropenia febril en paciente ingresado en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Militar Escuela "Dr. Alejandro Dávila Bolaños enero 2018 a octubre 2020``.

**Autor:** Dr. José Indalecio López Zamoran

**Tutora:** Dra. Evelyn Shirley Chávez Centeno

Médico Internista – Oncóloga médica

Managua Miércoles, 24/03/2021

## **TÍTULO:**

Manejo clínico y terapia antimicrobiana de la neutropenia febril en paciente ingresado en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Militar Escuela "Dr. Alejandro Dávila Bolaños enero 2018 a octubre 2020``.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis padres, por ser los pilares más importantes y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional sin importar nuestras diferencias de opiniones. Gracias por ser como son, porque su presencia y persona han ayudado a construir y forjar la persona que ahora soy.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por tu amor incondicional, permitiéndome aprender de mis errores y seguir siempre adelante.

A mis Padres, Margarita Zamoran Toruño y Pablo López Blandón, por su apoyo incondicional y dando lo mejor para mi persona.

A mi tutora, Evelyn Chávez, excelente persona y un excelente médico a quien aprecio mucho; sus consejos han sido parte importante en mi formación médica.

## **OPINIÓN DEL TUTOR**

La neutropenia febril es una emergencia oncológica muy frecuente en pacientes hospitalizados y debido el alto riesgo de mortalidad que representa, es de particularmente interés este estudio.

El presente trabajo descriptivo sobre manejo clínico y terapia antimicrobiana en pacientes con Neutropenia Febril ingresados en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, periodo enero 2018 a octubre 2020.

Los resultados obtenidos en este estudio es de vital importancia conocer, dado que nos ayuda a conocer terapia antimicrobiana empírica inicial en nuestros pacientes acorde a foco infeccioso identificado, con el fin de disminuir mortalidad en dicha población de estudio. De igual forma se debe motivar la realización de estudios analíticos que permitan ahondar en el conocimiento de manejo clínico y terapia antimicrobiana en paciente Hemato-oncológicos y así diseñar protocolo de intervenciones dirigidas a crear un protocolo de atención en nuestra institución.

## **RESUMEN**

La neutropenia febril es una emergencia oncológica frecuente en pacientes oncológicos, bien sea por la misma enfermedad o bien por terapias utilizadas.

Su evaluación clínica debe incluir factores de riesgo presentes, así como estudios de laboratorios pertinentes para lograr filiar microorganismos y de esa manera brindar terapia antibiótica dirigida.

Dado a que en nuestra Unidad de Salud (Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños) no contamos con un protocolo que nos facilite el manejo de estos pacientes se decidió crear este estudio que contribuya a mejorar esquemas de tratamiento y de esa manera disminuir mortalidad.

## ÍNDICE

Introducción	1
Antecedentes	2-3
Justificación	4
Planteamiento de problema	5
Objetivos (General – Específicos)	6
Marco teórico	7-21
Material y métodos	22-24
Matriz de operacionalización de variables	25-29
Procedimiento para recolección de datos	29
Técnica e instrumento de recolección de datos	30
Resultados	31-32
Discusión de resultados	33
Conclusiones	34
Recomendaciones	35
Bibliografía	36-43
Anexos	44
Ficha de recolección de datos	44-48
Gráficas	49-54

## **INTRODUCCIÓN**

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante y determinante de riesgo de infección en el paciente con cáncer. Las infecciones son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos.

La infección es la expresión de diversos fallos orgánicos ocasionados por el propio tumor, por el tratamiento aplicado o por ambos. Comúnmente el primer y único síntoma es la fiebre. No todos los pacientes con neutropenia febril tienen el mismo riesgo de mortalidad ya que va en dependencia de los factores asociados.

La evaluación inicial deberá determinar los potenciales sitios de infección, microorganismos implicados y riesgo de complicaciones relacionados con la infección.

## ANTECEDENTES

No se han realizado estudios de Neutropenia febril en adultos en nuestro país.

### **Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile.**

- Autores: Eric Armando Orellana, Isabel Domínguez, Marcelo Garrillo.
- Objetivos: Caracterización clínica y comparar la etiología neutropenia febril entre cáncer Hematológico y cáncer de órgano sólidos en Hospital clínico Universidad católica, Santiago Chile.
- Metodología: Estudio de vigilancia en pacientes adultos con Neutropenia febril enero 2004 – agosto 2007.
- Resultados: 154 episodios de NF, edad media  $47 \pm 6$  años; 71% cáncer hematológico y 29% cáncer órgano sólido. Infección documentada 76% de los casos. Gastrointestinal 31.5%, Respiratorio: 47.2%. Hemocultivos positivos para bacilos gram negativos 51%, siendo Escherichia coli 22%, S coagulasa negativo y Klebsiella pneumoniae.

### **Patrones de susceptibilidad bacteriana en pacientes adultos con neoplásicas hematológicas, fiebre y neutropenia.**

- Autor: Jesús Gaytán Martínez, Maribel Ávila Moran, Eduardo Mateos García.
- Objetivos: Establecer la prevalencia de infecciones bacterianas y sus patrones de susceptibilidad en pacientes Hemato-oncológicos adultos con fiebre y neutropenia.
- Metodología: Se empleo estadística descriptiva por a cada variable. Las diferencias entre las proporciones se analizaron mediante prueba X<sup>2</sup> o con prueba de Fisher.
- Resultados: Los microorganismos más aislados fueron Staphylococcus epidermidis (54.2%), Escherichia coli (12.5%) y Staphylococcus aureus (8.3%).

**Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia.**

- Autores: Camilo Madrid, Laura Díaz, Juan Combariza, Kenny Gálvez, Viviana Olaya, Isabel Ramírez y Jorge Donado, 2013.
- Objetivos: Describir las características de los pacientes adultos con neoplasia hematológica que desarrollaron NF post-quimioterapia.
- Metodología: Estudio descriptivo de serie de casos.
- Resultados: NF en 43 pacientes con edad media 44 años. 63.5% no tenían foco infeccioso clínico aparente al ingreso. Los microorganismos más frecuentes fueron Escherichia coli 43.4%, Klebsiella pneumoniae 17.3% y Staphylococcus aureus 8.69%.

## **JUSTIFICACIÓN**

Existen diversos tratamientos antimicrobianos en la Neutropenia Febril, según guías internacionales deberá iniciarse con cobertura antimicrobiana de amplio espectro, dado que a nivel nacional no se cuenta con un registro sobre antimicrobianos a utilizar de primera línea, además se desconoce mapa microbiano en esta entidad se decidió realizar este estudio con el fin de facilitar a nuestra institución identificar de microorganismos más frecuentes y de esta manera el inicio del tratamiento empírico previo a registro de antibiogramas.

## **PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA**

La neutropenia febril es una emergencia oncológica debido el alto riesgo de mortalidad que representa, por lo que es necesaria la hospitalización de los pacientes. Actualmente no se cuenta con datos en el área de Hospitalización del Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños que demuestre el manejo terapéutico y los patrones de susceptibilidad local antimicrobiana; que contribuyan a conducir la terapia antimicrobiana.

Dada la importancia de esta patología, se plantea la siguiente interrogante:

**¿Cuál es el manejo clínico y terapia antimicrobiano para neutropenia febril en pacientes hospitalizados en el servicio de Hemato Oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños enero 2018 a octubre 2020?**

## **OBJETIVOS**

### **General**

Valorar el manejo clínico y terapia antimicrobiana de la neutropenia febril en paciente ingresado al servicio de Hemato Oncología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños enero 2018 a octubre 2020.

### **Específicos**

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Reconocer comorbilidades de los pacientes en estudio.
3. Mencionar sintomatología presente en los pacientes en estudio.
4. Conocer sobre la realización de pancultivos en estos pacientes.
5. Identificar sitios de infecciones y los microorganismos aislados.
6. Describir esquema empírico antimicrobiano utilizado en la población en estudio.

## MARCO TEORICO

### Definiciones

#### Neutropenia:

Conteo de neutrófilos  $\leq 500/\text{mcl}$  o  $\leq 1000/\text{mcl}$  y un declive previsto a  $\leq 500/\text{mcl}$  sobre las próximas 48 horas.

La sociedad americana de enfermedades Infecciosas (IDSA define como neutropenia el recuento de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  o  $< 1.000/\text{mm}$  previendo que bajara a  $500/\text{mm}$  y fiebre como una toma aislada de temperatura  $>$  de  $38.3^\circ$  o  $\geq 38^\circ$  C al menos durante una hora y haber recibido quimioterapia en último mes.

#### Fiebre:

Temperatura única equivalente a  $\geq 38,3^\circ$  C por vía oral o Equivalente a  $\geq 38,0^\circ$  C por vía oral durante un período de 1 hora.

### Epidemiologia

La frecuencia de neutropenia febril depende de varios factores, entre ellos el tipo de cáncer, siendo más frecuente en pacientes con cánceres hematológicos.

Según la literatura médica internacional es esperable que se presente neutropenia febril en más de 80% de los ciclos de quimioterapia de pacientes hematológicos, mientras que en los pacientes con cánceres de órganos sólidos es entre 10 y 50% de los ciclos.

### Examen físico

El examen clínico implica medición de temperatura corporal, evaluación de signos vitales y un examen físico segmentario detallado. Se sugiere medir la temperatura axilar y no rectal, ya que esta segunda forma de medida puede precipitar bacteriemia, especialmente en los pacientes con fisuras anales o mucositis rectal. Debido a que la reacción inflamatoria del niño con neutropenia febril es escasa o

está ausente, el paciente no focaliza adecuadamente las infecciones; la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con neutropenia febril presentará foco clínico de infección. Para pesquisarlo, el examen físico debe ser exhaustivo, repetido más de una vez y con especial énfasis en el aparato respiratorio, faringe, abdomen, zona de inserción de CVC, piel y tejidos blandos, periné y genitales externos, y todas las áreas donde haya habido interrupción de la barrera de piel y mucosas.

La exploración física será completa e incluirá:

- Piel y uñas: puede mostrar un portal de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica (ej. Ectima gangrenoso por *Pseudomona aeruginosa*).
- Cavidad oral, orofaringe y senos paranasales: presencia de mucositis, gingivoestomatitis, aftas (riesgo de infección por *Streptococo viridans*, anaerobios o hongos).
- Pulmonar: una de las localizaciones más graves de infección, bien primaria o secundaria a infección en la circulación general.
- Abdomen (*enterococos*, *E. coli*, *Clostridium spp.*), linfadenopatías y hepato-esplenomegalia.
- Salidas de vías venosas y catéteres, heridas quirúrgicas y áreas de biopsia. Agente más frecuente: *S. epidermidis* (incluir palpación).
- Perineo y región perianal: son localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gram negativos y anaerobios (inspección y palpación).

– Exploración neurológica y fondo de ojo: considerar una endoftalmitis candidiásica en pacientes fungémicos con catéteres venosos centrales si presentan visión borrosa o escotomas.

## Evaluación clínica

### Modelo de asociación a cuidados y apoyo en el cáncer (Escala MASCC)

Características	Puntuación
Síntomas mínimos de la enfermedad	5
Síntomas moderados de la enfermedad	3
Síntomas severos de la enfermedad	0
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor solido / Linfoma con infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Manejo ambulatorio	3
Edad <60 años	2

- Paciente con score  $\geq 21$  tiene bajo riesgo de complicación
- Puntuación máxima 26 puntos

La evaluación clínica de ingreso es clave para tres aspectos: realizar una categorización de riesgo, detectar posibles focos de infección, y orientar hacia la etiología del episodio. El interrogatorio inicial debe contemplar diferentes aspectos como: tipo de enfermedad de base y quimioterapia recibida; predicción del tiempo de neutropenia con participación activa del oncólogo pediatra tratante; infecciones padecidas antes de la consulta y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles; y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos.

### Estratificación de riesgo para neutropenia febril

Hace más de 40 años se reconocieron características de pacientes predispuesto a neutropenia febril, estas características incluyeron recuento muy bajo de neutrófilos, una larga duración de la neutropenia (7 días), malignidad hematológica, quimioterapia más intensa, edad mayor e infecciones preexistentes.

No todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen igual riesgo para la morbilidad y mortalidad por infección. El hecho de identificar el riesgo del paciente nos ayuda a realizar un buen manejo antimicrobiano, con sus cambios si fuese necesario.

Talcott desarrollo unos modelos de predicción de morbimortalidad:

### **Bajo riesgo:**

Son pacientes que pueden presentar complicaciones en el 2-5% de los casos y representan el 40% de todas las neutropenias febriles y el 60- 70% de los pacientes ambulatorios.

- Estado ambulatorio en el momento del desarrollo de la fiebre
- Sin comorbilidades asociadas, lo que indica de forma independiente el tratamiento hospitalario.
- Antecedentes de neutropenia con corta duración
- Buen rendimiento (ECOG 0-1)
- Sin insuficiencia hepática y renal
- Escala MASCC >21 puntos

### **Alto riesgo:**

Son los pacientes que se complican en más del 31-55% de los casos:

- MASCC <21 puntos
- Mucositis grado III-IV
- Alemtuzumab
- Cáncer en progresión
- Insuficiencia hepática (Transaminasas por encima de 5 veces su valor normal)

- Antecedente de neutropenia de larga duración
- Insuficiencia renal (TFG <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Neumonía u otra infección de presentación clínica compleja

**Otros criterios de riesgo de morbilidad y mortalidad son:**

- a. Intensidad de la neutropenia: la probabilidad y severidad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos.
- b. Duración de la neutropenia: a mayor duración mayor riesgo de infección. Más de 7 días de neutropenia está asociada a la aparición de nuevas infecciones bacterianas y fúngicas, así como un cuadro complicado.
- c. Descenso de las cifras de neutrófilos: a mayor rapidez mayor riesgo de infección.
- d. Fiebre.
- e. Respuesta al tratamiento antimicrobiano: tiene bajo riesgo de morbilidad y mortalidad si la fiebre desaparece y existe un aumento de los neutrófilos en más de 100 en un periodo de 48 horas después de haber iniciado la terapia antimicrobiana

**Tipos de microorganismos**

**Agentes infecciosos:**

Cada centro debe tener la tipificación de sus bacterias porque la variabilidad entre centro y centro puede ser significativa.

Cocos gram-positivos:

60 % bacteremias documentadas, aumentando desde los años 80-90.

Bacterias Gram positivo:

Estreptococo beta-hemolítico y Estreptococo viridans (habitual en la flora oro faríngea)

Enterococos: principalmente E. faecalis que constituyen la flora normal del tracto gastrointestinal y producen infecciones intra-abdominales y urinarias

#### Bacilos aerobios Gram-negativos:

Producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: Escherichia. Coli, Klebsiella pneumonie, Pseudomona aeruginosa. Se observa un incremento en Enterobacter spp., Citrobacter spp. Y Serratia marcescens.

#### Anaerobios:

Producen menos infecciones. Los más frecuentes son: Bacteroides fragilis y Clostridium spp. Pertenecen a la flora normal del tubo digestivo.

#### Hongos:

Candida y Aspergillus

La Aspergilosis invasiva es una complicación de gran severidad; la vía de entrada es aérea. Se debe sospechar aspergilosis pulmonar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado o sinusitis asociado a lesión necrótica a la mucosa nasal.

#### Virus

Son poco frecuentes.

Los virus más frecuentes son: virus respiratorios: adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, influenza A y B, rinovirus; y los herpes virus: Herpes virus simples, varicela zoster, citomegalovirus, Ebstein Barr. 1

#### **Exámenes de laboratorio:**

- A. BHC + plaquetas: para valorar recuento de neutrófilos y leucocitos.
- B. EGO: solicitar que busquen levaduras, si esta alterado indicar urocultivo.
- C. Hemocultivo: realizar dos hemocultivos en dos venas periféricas diferentes.  
Si el paciente tiene catéter venoso central, hacer un tercer hemocultivo del mismo.

- D. Cultivo: si hay lesión en piel, conjuntiva o mucosa si presenta alguna secreción, esputo, líquido de derrame pleural, heces diarreicas.
- E. Punción lumbar: solo si sospecha meningitis y realizar cultivo de LCR y citoquímico.
- F. Estudio por imágenes: radiografía de tórax si presenta cualquier síntoma respiratorio por mínimo que sea. Radiografía de abdomen si presenta dolor abdominal y/o distención. Radiografía de senos paranasales si presenta lesión en la mucosa nasal, secreción purulenta nasal, celulitis peri orbitaria.
- G. Otras exploraciones: endoscopia digestiva, broncoscopia, tomografía computarizada, resonancia magnética.

Las bacterias conforman 85%-90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes neutropénicos. No existen pruebas diagnósticas suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la causa microbiana de la fiebre. Los pacientes neutropénicos febriles deben ser tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro y a las dosis terapéuticas máximas inmediatamente al primer signo de infección (que es la fiebre). Esto se hace para evitar la mortalidad asociada al retraso en el tratamiento de los pacientes que tienen una infección seria.

Habitualmente el esquema de tratamiento antibiótico inicial es empírico. Cada centro de atención deberá utilizar el que crea más conveniente de acuerdo con la categorización del paciente en: de alto riesgo o de bajo riesgo, localización de la infección y epidemiología del lugar donde es atendido el paciente, como así también, según la estructura con la que se cuenta para su seguimiento.

### **Tratamiento inicial**

Tratamiento inicial por vía oral: no es una recomendación en el episodio de neutropenia febril, es una modalidad posible utilizada en algunos centros de alta complejidad, con estructura y seguimientos adecuados.

Tratamiento ambulatorio: se podrá plantear luego de una adecuada categorización y evaluación del paciente.

Tratamiento hospitalario de inicio y luego ambulatorio: de acuerdo con la categorización del paciente, foco de infección detectado, documentación microbiológica y evolución del paciente dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento.

El tratamiento se deberá basar en:

- Evaluación de riesgo de infección
- Antibióticos de amplio espectro incluyendo actividad anti-pseudomona
- Presencia de organismo potencialmente infectante
- Colonización por MRSA
- Patrones locales de susceptibilidad a antibióticos
- Disfunción orgánica

**En casos de bajo riesgo se deberá:**

Terapia antimicrobiana oral solamente:

Ciprofloxacina + Amoxicilina / ácido clavulánico (Categoría 1)
Levofloxacina
Moxifloxacina (Categoría 1)

Terapia endovenosa: (Monoterapia)

Cefepime (categoría 1)
Imipenem (categoría 1)
Meropenem (categoría 1)
Piperacilina/Tazobactam (Categoría 2b)

Terapia endovenosa: (Combinada)

**De acuerdo a presentación clínica inicial:**

- Afectación mucosa

Necrotizante: Biopsia + Fluconazol + Antivirales (VHS)

Lesiones vesiculares: Antivirales (VHS)

- Afectación esófago (Dolor retroesternal – Disfagia)

Antivirales + Antifúngicos (Fluconazol – Voriconazol)

- Afectación abdominal: (Dolor)

Metronidazol o Vancomicina

- Diarrea:

Vancomicina – Metronidazol

- Afectación vías urinarias:

Hasta aislarse microorganismo

**Los siguientes esquemas de tratamiento antibiótico empírico inicial para el manejo del paciente neutropénicos febril se consideran apropiados por estar basados en resultados de estudios randomizados controlados.**

**Monoterapia con cefalosporinas con espectro antipseudomona** (ceftazidime o Cefepime), Imipenem/cilastatina, meropenem o piperacilina/tazobactan.

**Combinación de antibióticos:**

- Aminoglucosido + Cefalosporina con espectro antipseudomona (Ceftazidima o Cefepime)
- Ciprofloxacina + Penicilina antipseudomonica

**¿Cuándo asociar Vancomicina?**

No está indicada su asociación en el régimen inicial de forma empírica.

Las indicaciones para asociar Vancomicina al tratamiento inicial en neutropenias febriles son:

- Lugares donde se aísla con frecuencia MRSA
- Evidencia clínica de infección asociada a catéter
- Pacientes que han recibido profilaxis con fluoroquinolonas
- Presencia de daño mucoso evidente por quimioterapia/radioterapia (mayor riesgo de infección por *Streptococcus viridans*)
- Hemocultivo positivo para gram positivo hasta su identificación final
- Pacientes con hipotensión

- Otra evidencia de alteración cardiovascular.

Suspender la Vancomicina a los 2-3 días si el cultivo es negativo o resulta positivo para un patógeno como *Estafilococo aureus* metilino-sensible que pueda tratarse con otro antibiótico.

### **Pacientes clínicamente inestables**

Los pacientes con signos de inestabilidad clínica que incluyen hipotensión, polipnea, taquicardia, cambios en el status mental, disminución de la diuresis y disfunción orgánica, deben recibir inicialmente tratamiento con un régimen antibiótico que cubra todos los patógenos posibles que causen sepsis.

Este régimen debe incluir un betalactámico de amplio espectro (por ejemplo, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, o piperacilina/ tazobactan) más un aminoglucósido y Vancomicina.

### **Tratamiento antifúngico empírico**

Los pacientes con neutropenia febril persistente que no responden al tratamiento con antibióticos de amplio espectro tienen alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas.

En los años 70 y 80 se estableció el concepto de que alrededor de 20% de los pacientes neutropénicos febriles desarrollaban infecciones fúngicas invasivas producidas por *Candida* o *Aspergillus* por el día 20 de neutropenia.

Las investigaciones clínicas y los cultivos no son lo suficientemente sensibles para la detección temprana de estas infecciones. Tradicionalmente el tratamiento antifúngico empírico es iniciado a los 4-7 días si el paciente persiste febril. Las opciones terapéuticas con amplio espectro para *Aspergillus* y las diferentes especies de *Candida* son la anfotericina B convencional, la anfotericina liposomal, nuevos azoles como el voriconazol y posaconazol y equinocandinas como la caspofungina.

### **Tratamiento en infecciones virales**

Debido a los ciclos de quimioterapia de intensidad creciente, se ha visto la alteración de la inmunidad celular, que predispone a infecciones virales. Los antivirales no son fármacos recomendados para administración empírica.

Los herpes virus I y II pueden producir gingivitis, estomatitis, esofagitis, conjuntivitis, lesiones vesiculares en piel, lesiones en tracto genital, neumonías y encefalitis. El tratamiento de las formas graves es con Aciclovir endovenoso, en dosis de 10 mg/Kg c/8 horas EV por 14-21 días, ante la resistencia de este se indica foscarnet, pero otros expertos proponen el uso de cidofovir. En pacientes con bajo riesgo puede utilizarse Aciclovir VO o fanciclovir.

Ante una infección por CMV se indicará ganciclovir por 14-21 días dependiendo del órgano comprometido. En pacientes con afectación pulmonar, la gammaglobulina específica antiCMV es una indicación.

### **Tratamiento empírico inicial en Nicaragua**

Como la flora infectante suele ser, por lo general, aquella que regularmente coloniza la piel o mucosa intactas, el tratamiento antibiótico que se instaura de manera empírica tiene que cubrir por norma, al menos inicialmente, bacilos gram negativos como *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y cocos gram positivos como *S. aureus*. Por tal motivo, varias combinaciones, con esquemas de administración más cortos han sido propuestas.

En estudio realizado por investigadores norteamericanos concluyo, que es tan efectiva la administración de la ceftriaxona y Amikacina como la combinación usual de ceftazidima y Amikacina, como terapia empírica inicial en los primeros 5 días del manejo antimicrobiano.

Si el paciente presenta infiltrado neumónico tipo consolidación asociado a lesiones en piel como impétigo o ectima gangrenoso (necrosis) o lesiones en mucosa gastrointestinal (fisura anal) manejar con ceftazidima, Amikacina y dicloxacilina (100 mg/Kg/día cada 6 horas) o cefazolina (100 mg/Kg/día cada 8 horas). Si el paciente presenta en cavidad oral necrosis o algún proceso infeccioso secundario a caries

en cavidad oral, manejar con ceftriaxone, Amikacina y agregar Clindamicina a 10 mg/Kg/dosis cada 6 horas.

Si presentara lesiones extensas graves y el paciente está en condiciones delicadas, indicar Vancomicina (40 mg/Kg/día cada 6 horas) para cubrir estreptococo viridans. Si el paciente presenta necrosis en piel (ectima, gangrenoso) manejar con ceftazidima, Amikacina y dicloxacilina o cefazolina, a la dosis antes señalada.

Si el paciente presentara lesiones en piel y mucosas tipo herpes (vesículas y úlceras) deberá iniciar Aciclovir endovenoso a 10mg/Kg/dosis cada 8 horas, si está estable se puede indicar por vía oral a 80mg/Kg/día cada 6 horas. Si el paciente tuviera lesiones en mucosas y piel que sugieren candidiasis (placas blanquecinas y exantema nodular fino diseminado) iniciar anfotericina primer dosis a 0.5mg/Kg/dosis y siguientes a 1 mg/Kg/dosis al día, además manejar con solución 77 y aporte de potasio al 3-4% para prevenir la hiponatremia e hipokalemia que causa este fármaco.

Si la anfotericina causa reacción con vómitos, escalofríos y cefalea indicar hidrocortisona a 5mg/Kg/dosis 20 minutos antes del inicio de la anfotericina. La anfotericina debe ser diluida a 0.1 mg/ml de dextrosa al 5% y administrar en 4 horas. Solicitar pruebas de función hepática, renal y electrolitos basales.

Si el paciente presentara dolor abdominal y sugiere el diagnóstico de Tiflitis (colitis neutropénica) deberá iniciar tratamiento con ceftazidima a 150 mg/Kg/día cada 8 horas, Amikacina y metronidazol a 15mg/Kg/dosis la primera dosis y luego a 7.5mg/Kg/dosis cada 6 horas. Posteriormente se comprobará o descartará el diagnóstico con las radiografías de abdomen y ultrasonido abdominal indicado. Se dejará sin alimentación. Si el paciente presenta fisura anal o celulitis anal manejar con metronidazol, ceftazidima y Amikacina (igual dosis que la tiflitis). Paciente presenta cuerpo extraño. Tipo catéter venoso central, derivación ventrículo peritoneal, manejar con ceftriaxone, Amikacina y Vancomicina a 40 mg/Kg/día cada 6 horas diluida y administrar en una hora. Si tuviera ventriculitis indicar Vancomicina a 60 mg/Kg/día cada 6 horas.

## **Prevención**

Las medidas preventivas contra las infecciones en pacientes con cáncer incluyen la profilaxis inicial o la terapia preventiva con agentes antimicrobianos de amplio espectro dirigidos contra los patógenos infecciosos más comunes (incluidos bacterias, virus y hongos) en pacientes de alto riesgo. La vacunación y la minimización de las exposiciones potenciales a patógenos oportunistas que pueden ser perjudiciales para los pacientes inmunodeprimidos debido al cáncer son componentes adicionales de la prevención de enfermedades infecciosas.

Las fluoroquinolonas son los agentes antibacterianos profilácticos más utilizados en adultos con neutropenia inducida por quimioterapia. En un metanálisis que evaluó 18 ensayos (N = 1408) en el que se compararon las fluoroquinolonas con placebo o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP / SMX), la profilaxis con fluoroquinolonas redujo significativamente la incidencia de infecciones por gramnegativos en aproximadamente un 80% en comparación con los ensayos sin profilaxis (riesgo relativo [RR], 0,21; IC del 95%, 0,12–0,37), lo que lleva a una reducción general de las infecciones totales. La reducción de la fiebre fue pequeña y en los ensayos cegados no fue significativa. La profilaxis con fluoroquinolonas no afectó las tasas de mortalidad relacionada con la infección en este metanálisis. Además, la tasa de infecciones por grampositivos e infecciones por hongos no se vio significativamente afectada por la profilaxis con fluoroquinolonas. Esta es una consideración importante dada la mayor tasa de infecciones por grampositivos en algunos ensayos de profilaxis con fluoroquinolonas.

La terapia empírica (que comprende amikacina, ceftazidima y vancomicina en dosis completa) se inició cuando se desarrolló la fiebre neutropénica. El uso de profilaxis antibacteriana redujo significativamente la incidencia de fiebre neutropénica (56% frente a 91%;  $p < 0,001$ ) y bacteriemia (6% frente a 35%;  $p = 0,005$ ) en comparación con ninguna profilaxis, pero a expensas de disminución de la respuesta a empíricos de primera línea.

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y desarrollaron fiebre neutropénica, el 34% requirió terapia de segunda línea que incluía un carbapenem, lo que sugiere que estos pacientes desarrollaron infecciones resistentes al régimen profiláctico. La duración de la hospitalización y las tasas de supervivencia general fueron similares entre los brazos del estudio. Sin embargo, cabe señalar que el régimen profiláctico en este estudio incluía vancomicina (aunque a dosis más bajas), que no está respaldado por los paneles de la NCCN o la IDSA para su uso como profilaxis antimicrobiana o como terapia empírica inicial para la fiebre y la neutropenia.

### **Profilaxis antibacteriana**

No se recomienda la profilaxis antibacteriana para pacientes con bajo riesgo de infección general. En pacientes con neutropenia que tienen un riesgo menor de complicaciones infecciosas (una categoría que incluye a la mayoría de los pacientes con neoplasias malignas de tumores sólidos), el principal beneficio de la profilaxis antibacteriana es la reducción de la fiebre en lugar de las infecciones documentadas.

En pacientes con neutropenia que se espera que dure menos de 7 días y que no estén recibiendo regímenes inmunosupresores (p. Ej., Corticosteroides sistémicos), el panel no sugiere profilaxis antibiótica. En pacientes considerados de riesgo intermedio o alto, el Panel de directrices de la NCCN advierte que la profilaxis con fluoroquinolonas (Se prefiere levofloxacino) en pacientes con una duración esperada de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] <1000 neutrófilos/mcL) durante más de 7 días. Esto está de acuerdo con las recomendaciones de las guías de la IDSA para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer. Para pacientes que son intolerantes a la fluoroquinolona, se puede considerar TMP / SMX o una cefalosporina oral de tercera generación.

### **Profilaxis antifúngica**

La profilaxis antifúngica no debe usarse de forma rutinaria en todos los pacientes con neutropenia. El fundamento de la profilaxis antifúngica es prevenir las infecciones micóticas en un grupo específico de pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con una duración más prolongada de neutropenia o con EICH después de un TCH alogénico.<sup>16</sup> La selección de un agente antifúngico está determinada por la enfermedad o la terapia e incluye azoles, productos de anfotericina B y equinocandinas.

## MATERIAL Y METODOS

### **Tipo de estudio:**

Estudio de enfoque cuantitativo, observacional, descriptivo, de corte transversal, de carácter retrospectivo.

### **Área de estudio:**

Ubicación geográfica del Hospital Militar; área de hospitalización del servicio de Hemato-oncología.

### **Período de estudio:**

01 de enero 2018 a 30 de octubre 2020.

### **Universo:**

86 pacientes hospitalizados en sala Hemato-oncología

### **Muestra:**

86 pacientes hospitalizados en sala Hemato-oncología

### **Tipo de muestreo:**

Probabilístico

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

#### **Inclusión:**

- Pacientes oncológicos y hematológicos.
- Neutropenia febril definida fiebre  $38.5^{\circ}$  y conteo de neutrófilos inferior a 500 célula/mm<sup>3</sup>.
- Pacientes que iniciaron tratamiento antibiótico frente a neutropenia febril.
- Paciente con neutropenia febril en el periodo 2018-2020, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

#### **Exclusión:**

-Pacientes pediátricos

-Ingresos noviembre – diciembre 2020

-Niveles de neutrófilos por encima de 500 células/mm<sup>3</sup>

**Unidad de análisis:**

Pacientes con diagnóstico de Neutropenia febril ingresado a sala hospitalización Semiprivada.

**Fuente de información:**

Los datos se obtendrán de los expedientes clínicos (Fleming), por lo tanto, la fuente de información es de tipo secundaria.

**Lista de variables por objetivo**

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
  - 1) Edad
  - 2) Sexo
  - 3) Procedencia
  - 4) Escolaridad
  - 5) Ocupación
2. Reconocer comorbilidades de los pacientes en estudio
  - 1) Hipertensión arterial sistémica / Diabetes
3. Mencionar sintomatología presente en los pacientes en estudio.
  - 1) Síntomas por sistema afectado
  - 2) Signos por sistema afectado
4. Conocer el cumplimiento del abordaje diagnóstico en estos pacientes.
  - 1) Cumple
  - 2) No cumple
5. Identificar sitios de infecciones y los microorganismos aislados.
  - 1) Tipo de infección o foco infeccioso
  - 2) Tipo de microorganismo

6. Describir esquema empírico antimicrobiano utilizado en la población en estudio.

- 1) Uso previo de antibiótico
- 2) Tipo de antibiótico empírico inicial
- 3) Duración del tratamiento
- 4) Periodicidad de valoración
- 5) Modificación de terapia
- 6) Causa de modificación de terapia
- 7) Terapia antibiótica de segunda línea
- 8) Resultados de la terapia

**Matriz de operacionalización de variables.**

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/valor</b>
<b>Objetivo específico 1.</b>				
Edad	Número de años desde el nacimiento al momento del registro de datos.	-	Años	< 20 20-30 31-40 41-50 51-60 ≥60
Sexo	Características fenotípicas que establecen diferencias biológicas entre hombres y mujeres	-	Fenotipo	Femenino Masculino
Procedencia	Lugar de residencia	-	Área geográfica	Urbano Rural
Escolaridad	Nivel académico alcanzado hasta el momento	-	Grados de estudio realizados	Ninguno Primaria Secundaria Técnico Estudios universitarios
Ocupación	Actividad laboral que realiza actualmente para generar ingresos o	-	Tipo de actividad	No trabaja Ama de casa Agricultor Comerciante Militar

	contribuir a la satisfacción de necesidades básicas en la familia			Ingeniero Licenciado Otros
--	-------------------------------------------------------------------	--	--	----------------------------------

**Objetivo específico 2.**

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/valor</b>
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas	-	-	-Hipertensión arterial sistémica -Diabetes -Enfermedades del tejido conectivo -Enfermedad renal crónica -Hipo / Hipertiroidismo

**Objetivo específico 3.**

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/valor</b>
Síntomas por sistema	Conjunto de manifestaciones clínicas referidas por el paciente	Piel y tejidos blandos	Si No Consignado en expediente	Dolor Secreción

		Respiratorio		Tos Dificultad respiratoria Hemoptisis
		Gastrointestinal		Diarrea Dolor abdominal
		SNC		Convulsiones Agitación
		Genitourinario		Disuria Dolor hipogastrio
		Indeterminado		No se especifica
Signos por sistema	Conjunto de señales o signos observados por el personal médico	Piel y tejidos blandos		Secreción Edema Eritema Aumento de calor local
		Respiratorio		Tos Dificultad respiratoria Hemoptisis
		Urinario		Hematuria
		Digestivo		Diarrea Vómito
<b>Objetivo específico 4.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/valor</b>
Pancultivo			Cumple	0

			No cumple	1
Hemocultivo periférico			Cumple No cumple	0 1
Urocultivo			Cumple No cumple	0 1
Cultivo de secreción			Cumple No cumple	0 1
Cultivo de LCR			Cumple No cumple	0 1
<b>Objetivo específico 5.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/valor</b>
Microorganismo aislado				
Tipos de estudio de laboratorio	Pancultivos	-	Tipo de análisis	-Hemocultivo periférico -Urocultivo -Cultivo de LCR -Cultivo de secreción
Nivel de neutropenia	Concentración de neutrófilos en sangre	-	CAN	- $\leq 500$ - 501-1000 - $>1000 - \leq 1500$
<b>Objetivo específico 6.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala/valor</b>
Uso previo de antibiótico	Administración previa de antibióticos	-	Si No	0 1

Tipo de antibiótico empírico inicial	Penicilina Aminoglucósido Quinolonas Glucopéptidos	-	-	-
Duración de tratamiento	Tiempo en que permanece la administración del antibiótico	-	Días	Días
Perioidad de valoración	Tiempo en el cual se valora modificación de terapia	-	Días	-Cada 2 días -Cada 3 días -Cada 4 días
Modificación de terapia y causa	Motivo por el cual se modifica terapia			-Persistencia de síntomas -Deterioro hemodinámico -De acuerdo antibiograma -Alergia medicamentosa -Agotamiento en farmacia
Resultado de la terapia	Resultados obtenidos con nueva terapia	-	-	-Exitosa / Remisión -Fracaso

**Procedimientos para la recolección de datos:**

Para obtener la información se solicitó autorización a las autoridades de jefatura del servicio de Medicina Interna, a fin de que se permitieran el acceso a los archivos para la revisión de expedientes clínicos (Sistema Fleming) de los pacientes seleccionados en el período de estudio; así mismo al área de Estadística que nos brindara listado de pacientes.

### **Técnica e instrumento de recolección de datos:**

La técnica utilizada para la obtención de los datos fue la revisión de expediente clínicos (Sistema Fleming), y el instrumento de recolección fue un formulario o ficha que incluyó las variables en estudio con las distintas opciones de respuestas esperadas, en el cual se registró los datos obtenidos de cada expediente. Este se organizó en seis acápite:

- I. Datos generales
- II. Antecedentes personales patológicos y oncológicos
- III. Tipos de infecciones y microorganismos aislados
- IV. Sintomatología
- V. Resultados de laboratorio
- VI. Esquema de tratamiento y terapia antimicrobiana

### **Procesamiento, plan de tabulación y análisis estadístico**

Una vez que se completó el proceso de recolección de los datos, se diseñaron una base de datos en el paquete estadístico SPSS versión 23, en el cual se procederá a generar tablas de frecuencia simple de la totalidad de variables con el propósito de validar la calidad de los datos en términos de la existencia de valores extremos razonables y esperados, valores perdidos y nivel de completamiento de respuestas en cada variable. Posteriormente se generarán tablas de frecuencia simple y se hizo análisis univariado y bivariado de las variables en estudio.

### **Aspectos Éticos:**

El presente estudio no viola ninguna de las normas y principios éticos y bioéticos de la medicina, ni de las investigaciones biomédicas, por lo que su realización no provocó daño alguno a los pacientes, familiares, ni a la institución.

Así mismo, se asegurará la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes clínicos. La información que se genere del procesamiento y análisis de dichos datos, será resguarda por el investigador, quien se compromete a que únicamente será utilizada para fines investigativos.

## RESULTADOS

La edad representativa fue entre 35-64 años (Adultos), siendo 4 veces más frecuente.

61% más frecuente en el sexo femenino, con una relación mujer: hombre 1.5:1, respectivamente.

65% de los tumores hematológicos el más frecuente Leucemia, siendo Linfocítica 36.5%.

42% lo ocupa los Linfomas, siendo el más frecuente No Hodgkin con un 34.5%.

Dentro de los tumores sólidos, siendo el más frecuente el cáncer prostático con un 41.6%.

Con respecto relación edad – Enfermedad oncológica se encuentra un mismo comportamiento entre tumores sólidos y hematológicos afectando a población adultos (35-64 años).

Las comorbilidades presentes en pacientes oncológicos fueron cercanas a un 50% siendo la más frecuente Diabetes con un 41.6% en la población estudiada.

Relación entre Diabetes y Enfermedades oncológicas fue del 100% en los tumores sólidos.

Sintomatología asociada cerca del 50% de los pacientes no tenían otro síntoma asociada a la Fiebre.

Siendo los síntomas más frecuentes los del sistema gastrointestinal con un 35.5% y un foco urinario con un 31%. De los pacientes que no presentaron síntomas asociados corresponden a un 70% de origen indeterminado.

En el abordaje diagnóstico en nuestra institución se cumplió en el 64.2% en el periodo de estudio.

Dentro de los microorganismos aislados corresponden a 78.5% agentes bacterianos siendo infrecuente los agentes fúngicos con un 7%. Dentro de las bacterias aisladas el 65% son bacterias gran negativas.

El microorganismo aislado más frecuente fue E. coli con un 30%.

No se logró aislar microorganismo en un 30% en los que se logró realizar cultivos respectivos.

Antibiótico empírico inicial, el de primera línea más utilizado fue Cefotaxima/Amikacina con un 49%, siendo la necesidad de modificación en un 34%.

Levofloxacina se utilizó en un 24%, con necesidad de cambio en un 60%.

14% represento Meropenem/Vancomicina sin necesidad de cambio.

Ceftriaxona/Clindamicina se utilizó en un 13%, con necesidad de cambio en un 63%.

El motivo de cambio 69.4% se debió a persistencia de síntomas y deterioro hemodinámico.

El antibiótico de segunda línea fue meropenem/Vancomicina con una tasa de efectividad 100%.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Del 100% de la población estudiada 61% más frecuente en el sexo femenino, con una relación mujer: hombre 1.5:1 respectivamente; así como edad media de afectación 48 años. Lo cual concuerda con estudio realizado en Chile, sobre la etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cánceres hematológicos y órganos sólidos.

Casos de neutropenia febril son más frecuentes en tumores hematológicos que en órganos sólidos lo cual concuerda con las directrices de Red nacional de atención del cáncer (NCCN) sobre la prevención y tratamiento de infecciones relacionadas al cáncer, siendo más frecuentes en los tumores hematológicos.

Dentro de los pacientes que no tenían foco infeccioso aparente correspondía al 30%, no concordando con estudio de Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia 2013, lo que pudiera corresponder a avances en las técnicas de identificación de microorganismos.

Del 100% de los microorganismos encontrados se encontró E. coli 30% con mayor frecuencia, concordando con estudio Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes en el Hospital Clínico Universidad católica, Santiago – Chile, aislándose este microorganismo en un 22%.

Microorganismo más frecuente en estudio de Patrones de susceptibilidad bacteriana en paciente con neutropenia siendo *Staphylococcus epidermidis* y en nuestro estudio se logró determinar 17%.

Antibióticos de segunda línea utilizados en estudio en Universidad Nacional del Rosario, Argentina fue Vancomicina con respuesta adecuada 48.1% y en nuestro estudio se necesitó utilizar dicha cobertura 35% población.

Sitio infección asociada a Neutropenia febril en estudio de alta complejidad en Universidad Nacional del Rosario, Argentina más frecuente corresponde piel y tejidos blandos, no siendo así en nuestro estudio que fue origen gastrointestinal, que podría corresponder con mal apego a técnicas de lavado de manos.

## CONCLUSIONES

Edades con mayor afectación son pacientes adultos jóvenes.

Todos los pacientes con enfermedades oncológicas de órgano sólido son diabéticos, a lo cual se deberá realizar tamizaje a todo paciente.

En la población de estudio, los síntomas asociados a la Neutropenia Febril fueron cerca del 50% lo que se nos dificulta iniciar una terapia empírica inicial dirigida.

En lo referente a aislamientos solamente se dispuso de documentación del origen en un 70% en los cuales se pancultivaron.

Estamos cumpliendo un adecuado abordaje 64.2%, sin embargo, necesitamos llegar al 100%.

Dentro de la terapia antimicrobiana inicial se deberá utilizar terapia de amplio espectro, los resultados de la terapia 72 horas después del inicio es esencial durante el seguimiento del tratamiento, dado que la necesidad de modificación viene dada por persistencia de síntomas y deterioro hemodinámico.

El foco infeccioso encontrado con mayor frecuencia fue origen Gastrointestinal y Urinario, por ende, a todo paciente con Neutropenia febril se deberá tomar Urocultivo y coprocultivo en caso de ser necesario.

Levofloxacina/Ceftriaxona/Clindamicina fueron los antibióticos con más necesidad de cambio en la población de nuestra institución.

Terapia con éxito en un 100% Vancomicina/Meropenem, la cual deberá tomarse en cuenta en pacientes como primera línea con neutropenia severa.

## RECOMENDACIONES

### Al servicio de Medicina Interna:

- Realizar charlas educativas sobre protocolo internacionales actuales acerca del Manejo de pacientes con Neutropenia Febril.
- Crear un protocolo de Atención a paciente con Neutropenia febril y de esa manera valorar cumplimiento del mismo.
- Utilizar antimicrobianos de amplio espectro según recomendaciones internacionales.
- Se debería de disponer de un stock de antibióticos de amplio espectro los cuales serían destinados para este tipo de patología dado que se trata de una emergencia oncológica y alto potencial de Choque séptico y muerte.

## BIBLIOGRAFIA

(ASCO), A. S. (2017). Recuperado el Abril de 2017, de Cáncer.Net: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/factores-de-riesgo>

(2013). Recuperado el 4 de abril de 2018, de Asociación Colombiana de Endocrinología: [www.actamedicacolombiana.com](http://www.actamedicacolombiana.com)

(2015). Obtenido de American Thyroid Association: [www.thyroid.org](http://www.thyroid.org)

Aguilar Cordero, M. J., González Jiménez, E., & Álvarez Ferre, J. (Octubre de 2010). Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. *Nutr Hosp*, 25(6).

Aguilar Cordero, M. J., González Jiménez, E., García López, A., & Álvarez Ferre, J. (Abril de 2011). Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria*, 26(4).

Aguilar Cordero, M. J., Neri Sánchez, M., Padilla López, C. A., & Pimentel Ramírez, M. L. (Julio de 2012). Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. *Nutrición Hospitalaria*, 27(5).

Aibar, L., Santalla, A., & López Criado, M. (Julio de 2011). Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Gin Obst*, 38(4).

Alcaraz Baño, M. (2010). Recuperado el 15 de Noviembre de 2010, de Historia natural del cáncer de mama: <https://webs.um.es/mab/miwiki/lib/exe/fetch.php?id=lecciones...mama4>.

Argucia Rivas, V., & Velasquez, U. (20 de Octubre de 2016). *El nuevo diario*. Obtenido de <https://www.elnuevodiario.com.ni/nacionales/407855-500-casos-cancer-mama-detectados-cada-ano/>

Arthur C. Guyton, M., & John E. Hall, P. (2006). Tratado de Fisiología Médica. En M. Arthur C. Guyton, & P. John E. Hall, *Tratado de Fisiología Médica* (pág. 931). Barcelona, España: El sevier España.

Astarita G, G. A. (Septiembre de 2012). Autoinmunidad Tiroidea: Mecanismos Patogénicos Comunes y Distintivos en Tiroiditis de Hashimoto y Enfermedad de Graves. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 49(3).

Beaber, E. F., Buist, D. S., & Barlow, W. E. (2014). Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Research*, 74(15).

Blandón Arceda, K. L., & Blandón Duarte, C. A. (2014). *Factores de riesgo y grado de conocimiento del cáncer de mama en pacientes, consulta externa del servicio de cirugía*. Tesis doctoral, Hospital Escuela César Amador Molina, Matagalpa, Nicaragua.

Blazquez, J. P., Manteca, A. d., Arroyo, J. c., Martínez, L. C., Sarmiento, I. U., & García, M. d. (Abril de 2014). Sistema Bethesda en el Diagnóstico Citopatológico de la Patología de Tiroides. *Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y la Rioja*, 5(8).

Cancer, C. G. (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 347(9017).

Cáncer, I. N. (2015). Recuperado el 29 de Abril de 2015, de Factores de riesgo de cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/radiacion>

Cáncer, I. N. (2018). Recuperado el 22 de Febrero de 2018, de Píldoras anticonceptivas y el riesgo de cáncer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/hormonas/hoja-informativa-pildoras-anticonceptivas>

Candanedo González, F., & Pérez Salazar, E. (Junio de 2012). El papel de la progesterona en cáncer de mama. *GAMO*, 11(3).

Cardozo, L. P., & Chacón, L. J. (2016). Factores predisponentes de la disfunción Tiroidea. *Aspectos Epidemiológicos de la Medicina Interna en Venezuela*, 32(2).

Chlebowski, R., Kuller, L., & Prentice, R. (2009). Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 360(6).

Chlebowski, R., Anderson, G., & Pettinger, M. (2008). Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Archives of Internal Medicine*, 168(4).

Chlebowski, R., Anderson, G., & Manson, J. (2010). Estrogen alone in postmenopausal women and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(16).

cita. (año).

De la Peña López, R., & Remolina Bonilla, Y. A. (2016). Cáncer. *Gaceta Médica de México*, 152(1:63).

Díaz, S., Piñeros, M., & Sánchez, O. (2005). Detección temprana del cáncer de mama. *Rev Colomb Cancerol*, 9(3).

Enfermedades, C. p. (2017). Recuperado el 20 de Junio de 2017, de Centros para Control y Prevención de Enfermedades: <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/statistics/race.htm>

FAO. (2016). Recuperado el 20 de 06 de 2018, de Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura: <http://www.fao.org/docrep/007/ad931s/ad931s01.htm>

Gómez D., F. (Noviembre de 2006). Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. *Med. Clin. Condes*, 17(4).

Grillo, S. T., & Ramirez, M. N. (2016). *Diagnóstico precoz del cáncer de mama en la consulta de mastología en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños*

de 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2014. Trabajo de investigación, Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, Managua, Managua.

Harrison. (2009). *Manual de Oncología* (2 ed.). México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A.

Harrison. (2009). *Principios de Medicina Interna* (17 ed.). Mexico: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES.

Harrison. (2012). *Principios de Medicina Interna* (18 ed.). México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A.

Hernández Cruz, B., Zavala Arenas, J. A., González Ávila, G., & Castro García, J. (Mayo - Junio de 2012). Biopsia por aspiración con aguja fina comparada con aguja de corte en el diagnóstico de cáncer de mama. *GAMO*, 11.

Hernandez-Salazar, E., & Torres-Ambriz, P. (Julio de 2003). Tratamiento del Bocio Tóxico Difuso con dosis única de Yodo Radiactivo <sup>131</sup> Calculada por el tamaño del Bocio y las Concentraciones Séricas de Triyodotironina. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 11(3).

Keith L. Moore, A. F. (2007). Anatomía con Orientación Clínica. En A. F. Keith L. Moore, *Anatomía con Orientación Clínica* (págs. 1081- 1082). Mexico D.F: Medica Panamericana .

Langman. (2012). *Embriología médica* (12 ed.). Barcelona: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

Leonardo, C., Jairo, V. J., & Ronald, M. (Septiembre de 2009). Conversión a Hipotiroidismo en Tratamiento con <sup>131</sup>I por Hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves. *Repertorio de Medicina y Cirugía.*, 18(4).

Llamas, J. R. (July–August 2016). Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 212-221.

López Carrillo, L., Torres Sánchez, L., López Cervantes, M., & Rueda Neria, C. (Mayo - Junio de 2001). Identificación de lesiones mamarias malignas en México. *Salud Pública México*, 43(3).

Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasouin, I., Leza, J., Moro, M., Portolés, A., & al, e. (2012). *Farmacología Básica y Clínica de Velásquez* (18 ed.). Panamericana.

Luján Irastorza, J. E., García Rodríguez, F., & Figueroa Preciado, G. (Noviembre de 2006). Menarquia temprana como factor de riesgo de cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex*, 74(11).

M, P. (2001). Cáncer de mama en mujeres y ocupación: revisión de la evidencia existente. *Elsevier*, 15(4).

Maffuz Aziz, A., Labastida Almedaro, S., Espejo Fonseca, A., & Rodríguez Cuevas, S. (Agosto de 2016). Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Elsevier*, 85(3).

Mariño Palacios, A. E., & Pérez Chauca, E. E. (2008). *Características de las pacientes atendidas en el servicio de Ginecología y obstetricia- Especialidad climaterio del Hospital Regional Docente de Trujillo*. Trabajo científico, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Trujillo.

Marsiglia, I. (Marzo de 2008). Enfermedad tiroidea autoinmune. Estudio clínicoepidemiológico. *Gaceta Medica de Caracas*, 116(1).

Ministerio de Salud. (2006). *Norma Técnica de prevención, detección y atención del cáncer de mama* (1 ed.). Managua: Artes graficas IVATAVA.

Moore, K., Dalley, A., & Agur, A. M. (2010). *Anatomía con orientación clínica* (6 ed.). Barcelona: Wolters Kluwer/ Lippicott Williams & Wilkins .

Narod, S. A., & Rodríguez, A. A. (Septiembre de 2011). Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Pública Mex*, 53(5).

Navarro-Hermosillo, L., Rangel-Sánchez, G., & Montes, F. B.-G. (Abril- Junio de 2011). Tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 19(2).

Nica, V. (s.f.). Obtenido de Las razas de Nicaragua: [https://vianica.com/sp/go/specials/6-razas\\_de\\_nicaragua.html](https://vianica.com/sp/go/specials/6-razas_de_nicaragua.html)

Nicaragua, A. N. (2010). Recuperado el 02 de Septiembre de 2010, de Asamblea Nacional de la Republica de Nicaragua: <http://legislacion.asamblea.gob.ni/SILEG/Iniciativas.nsf/0/9310ca0b446424d006257799005b755f?OpenDocument>

OMS. (2014). Recuperado el 3 de Mayo de 2014, de OMS: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index4.html>

Puentes Padrón, N., Clark Cairo, G., Solares Carreño, J. C., & Cepero Jiménez, M. (2002). Tumores de mama. Una preocupante para la salud. *Rev Cubana Enfermería*, 18(3).

Quintero Roa, E. M. (Julio de 2002). El riesgo de cáncer de mama en pacientes con antecedente de patología mamaria benigna. *Rev. Colombiana de Obstetricia Y Ginecología*, 51(4).

Radiology, A. C. (2018). Recuperado el 11 de Abril de 2018, de Radiologyinfo.org: <https://www.radiologyinfo.org/sp/pdf/radioiodine.pdf>

Ramos, J. F., Corrales, A. M., & Soria, L. A. (Septiembre- Octubre de 2016). Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. *Ciencias Medicas de Pinar del Rio*, 20(5).

Renteria, C. R., Mendoza, R. G., & Mercado, M. (Enero- Marzo de 2012). Frecuencia de Remision en Enfermedad de Graves con Metimazol. *Revista de Endocrinologia y Nutricion*, 20(26).

Ricciardi, D. M. (octubre de 2009). Enfermedad de Graves. *Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires*, 2(4).

Rodríguez Cuevas, S. A., & Capurso García, M. (Noviembre de 2006). Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex*, 74(11).

Romero Figueroa, M. d., Santillán Arreygue, L., & Olvera Hernández, P. (Noviembre de 2008). Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex*, 76 (11).

Sánchez, C., Bustos , M., Camus, M., & Álvarez , M. (Septiembre de 2007). ¿Es curable el cáncer de mama en etapa precoz? Resultados del tratamiento combinado con cirugía, radioterapia y quimioterapia. *Revista Médica de Chile*.

Sánchez, R., Schneider, E., & Fonfach, C. (Noviembre de 2008). Cáncer de mama. Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuad. Cir*(22).

Sandoval Hermosillo, F., Vázquez Lara, G. A., Farías Evangelista, L. D., & Madrid Venegas, D. C. (Julio de 2010). Comparación de dos métodos diagnósticos en tumores mamarios en un Centro de Cancerología de Colima, México. *Revista de Salud Pública*, 12(3).

Soto, M. F., Pardo, M. S., Jiménez, A. G., & Jiménez, E. E. (Abril de 2001). Actualización Clínica de la Enfermedad Tiroidea Autoinmune. *ELSEVIER*, 48(2).

Torres Mejía, G., & LLerenas, A. Á. (Enero de 2009). Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud pública Mex*, 51(2).

Torres Sánchez, L., Galván Portillo, M., & Lewis, S. (Diciembre de 2009). Dieta y cáncer de mama en Latinoamérica. *Salud Pública Mex*, 51(2).

Virella Trujillo, M. E., Salázar Matos, Y., & Chávez Roque, M. (Enero - Febrero de 2010). Resultados del conocimiento sobre factores de riesgo del cáncer de mama y autoexamen. *Archivo Médico de Camaguey* , 14(1).

Yépez Ramírez, D., de la Rosa, A. G., Guerrero Albarrán , C., & Gómez Martínez, J. M. (Junio de 2012). Autoexploración mamaria: Conocimiento y perspectiva en mujeres. *Revista Enfermería Instituto Mexicano de Seguro Social*, 20(2).

Yorg, D. J. (2005). Recuperado el 11 de Abril de 2018, de Scielo.iics.una.py:  
<http://scielo.iics.una.py/pdf/anales/v38n1-2/v38n1-2a05.pdf>

## ANEXOS

### Ficha de recolección de datos

**Manejo clínico y terapéutico antimicrobiano en pacientes con neutropenia febril hospitalizados en área Hemato Oncología Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” enero 2018 a octubre 2020.**

#### I. Datos generales

Nombre: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_

1) Edad: \_\_\_\_\_ años

2) Sexo:  1. Femenino  2. Masculino

3) Procedencia:  1. Urbano  2. Rural

4) Escolaridad:

- 1. Ninguno
- 2. Primaria
- 3. Secundaria
- 4. Técnico
- 5. Estudios universitario

5) Ocupación

- 1. No trabaja
- 2. Ama de casa
- 3. Agricultor
- 6. Profesional o técnico
- 7. Militar

#### Antecedentes

6) Antecedentes personales patológicos

- 1. HTA
- 2. Diabetes tipo 2
- 3. ERC
- 4. Hipo/Hipertiroidismo:
- 5. Enfermedad pulmonar crónica (EPOC, Fibrosis Quística, etc.)

- 6. Enfermedad con compromiso del sistema inmune (LES, Osteomiopatia, etc.)
- 7. VHI/SIDA
- 7. Otra, especifique: \_\_\_\_\_
- 8. Ninguna

7) Antecedentes oncológicos

- 1. Cánceres hematológicos (CH). Anote el nombre \_\_\_\_\_
- 2. Cánceres de órganos sólidos (COS). Anote el nombre \_\_\_\_\_

8) Estadio del cáncer: \_\_\_\_\_

**II. Sintomatología (síntomas y signos) de acuerdo a lo encontrado en el Interrogatorio y exploración física.**

9) Anotar síntomas y signos por sistema:

<b>Sistema</b>	<b>Síntoma</b>	<b>Signos</b>
Piel y tejidos blandos		
Respiratorio		
Gastrointestinal		
SNC		
Genitourinario		
Indeterminado		
Ninguno		

**III. Tipos de infecciones y microorganismos aislados**

10) Tipo de infección o foco infeccioso

- 1. Infección o foco gastrointestinal
- 2. Infección respiratoria alta
- 3. Infección respiratoria baja
- 4. Infección o foco urinario
- 5. Infección dérmica /tejido graso
- 6. Neuro-infección
- 7. Torrente sanguíneo
- 8. Indeterminado
- 9. Otro, especifique \_\_\_\_\_

11) Tipo de microorganismo

- 1. Bacterias:
  - 1.1. Gram positivas. Anote el nombre: \_\_\_\_\_
  - 1.2. Gram negativas. Anote el nombre: \_\_\_\_\_
- 2. Hongos: Anote el nombre: \_\_\_\_\_
- 3. Parásitos: Anote el nombre: \_\_\_\_\_
- Indeterminado

**IV. Análisis de laboratorio**

12) Tipo de estudio

- 1. Hemocultivo periférico (Aislamiento y sensibilidad)
- 

- 2. Urocultivo (Aislamiento y sensibilidad)
- 

- 3. Cultivo de LCR (Aislamiento y sensibilidad)
- 

- 4. Cultivo de secreción (Aislamiento y sensibilidad)
- 

13) Nivel de neutropenia:

- 1. CAN  $\leq 500$  \_\_\_\_\_
- 2. CAN 501–1000 \_\_\_\_\_
- 3. CAN  $>1000 - \leq 1500$  \_\_\_\_\_

14) Duración neutropenia:

1.  $\leq 7$  días \_\_\_\_\_

2.  $> 7$  días \_\_\_\_\_

**V. Esquema terapéutico y antimicrobiano:**

15) Quimioterapia utilizada:

Especifique: \_\_\_\_\_

16) Uso previo de antibióticos

1. Si Especifique el tipo (19): \_\_\_\_\_

1. No

17) Antibiótico empírico inicial: \_\_\_\_\_

18) Duración del esquema:

1.  $< 72$  horas

2. 72 – 96 horas

3.  $> 96$  horas

19) Periodicidad de valoración del tratamiento:

1. cada 2 días

2. cada 4 días

3. cada 6 días

4. cada 8 días

5. cada más de los 8 días.

20) Modificación de terapia:

1. No, pase a la pregunta 23.

2. Si

21) ¿Razones por las que se modificó la terapia?:

1. Persistencia de síntomas

2. Deterioro hemodinámico

3. De acuerdo antibiograma

4. Alergia medicamentosa

5. Agotamiento en farmacia

22) Terapia de segunda línea utilizada, especifique el tipo de antibiótico:

\_\_\_\_\_

23) Resultado de la terapia:

1. Exitosa/remisión

2. Fracaso

24) Duración de tratamiento:

1.  $\leq 10$  días

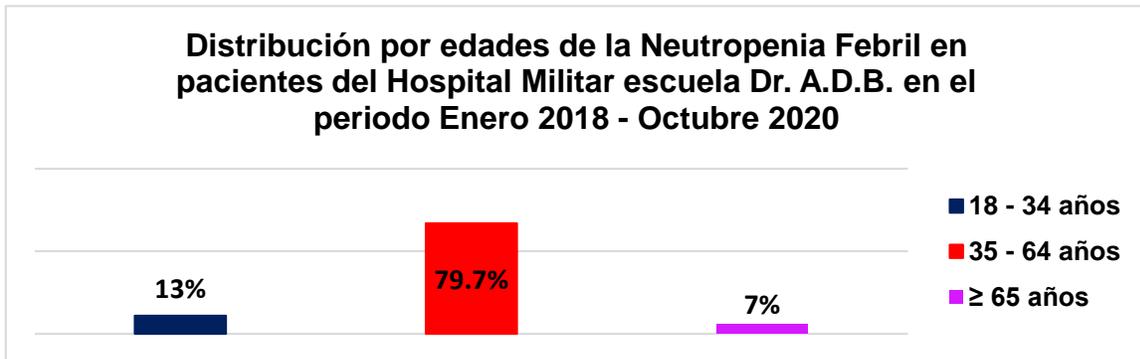
2.  $> 10$  días

25) Fallecimiento:

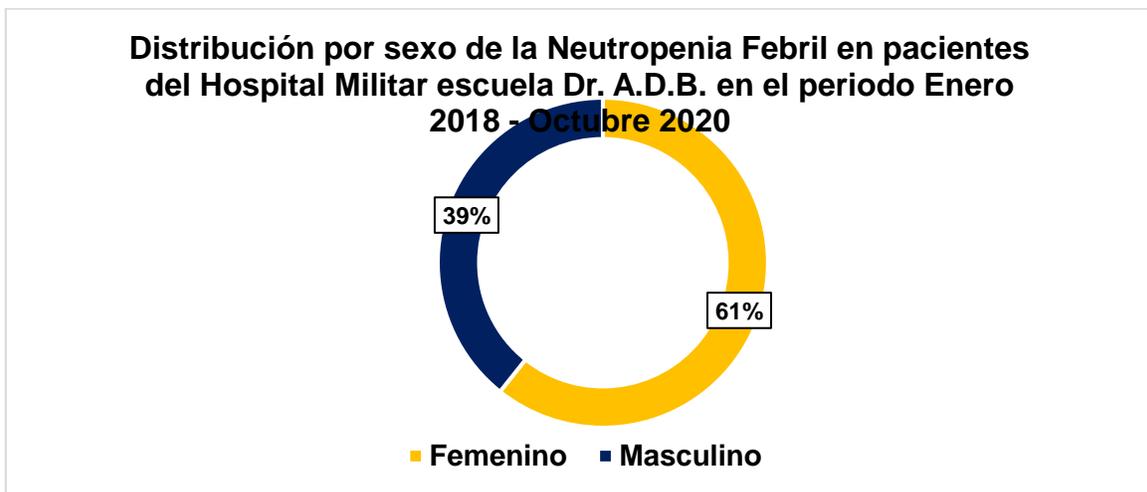
1. Si

2. No

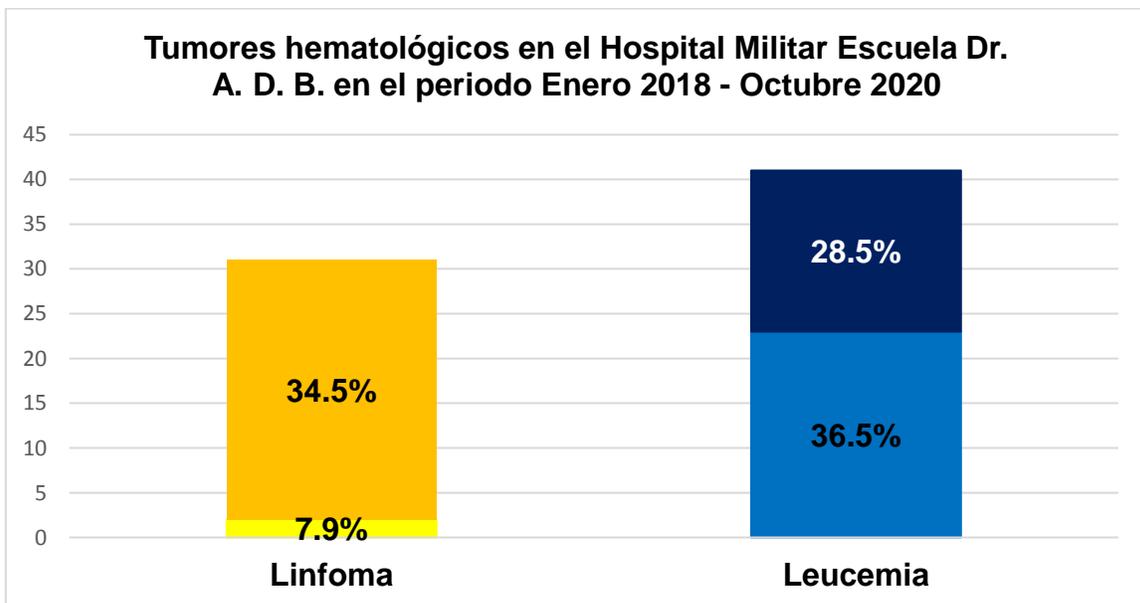
## GRAFICAS



Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

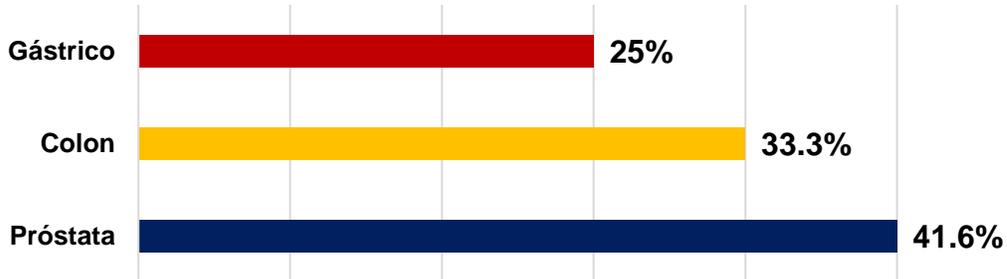


Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming



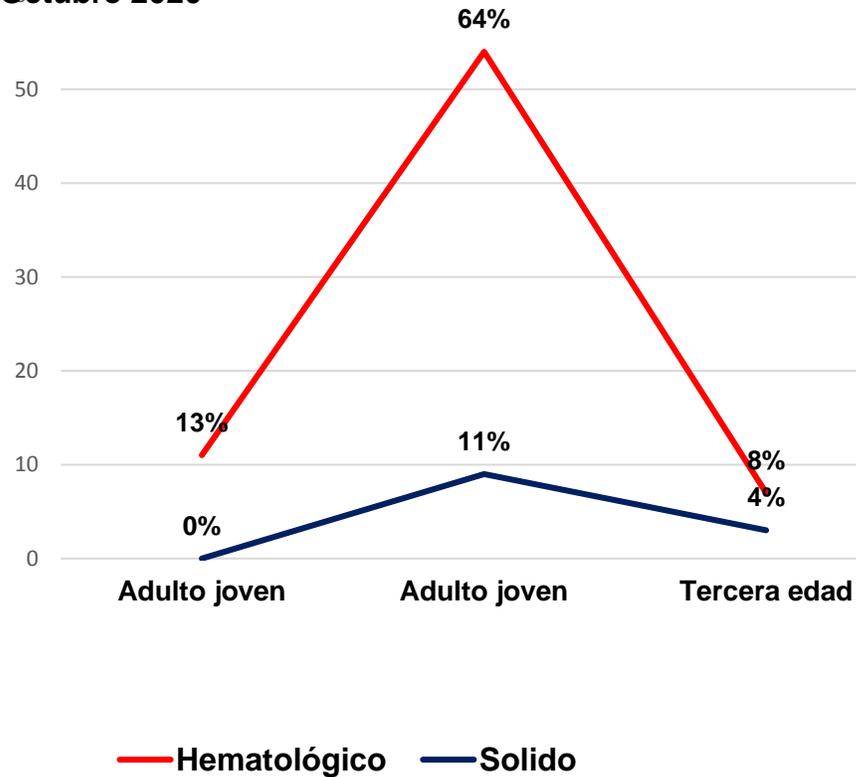
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Distribución de tumores órganos sólidos en pacientes con Neutropenia febril del Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo de Enero 2018 - Octubre 2020**

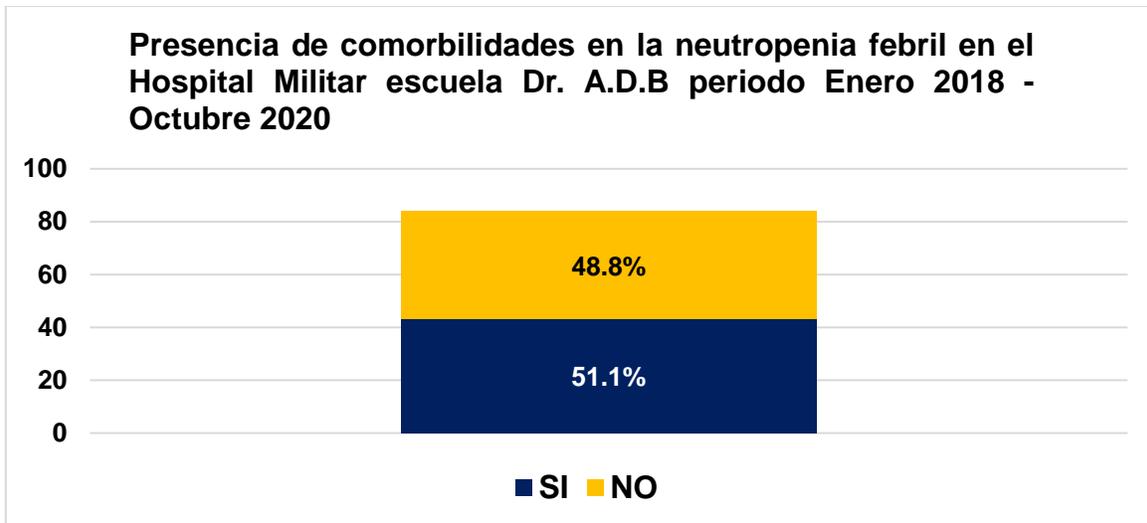


Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

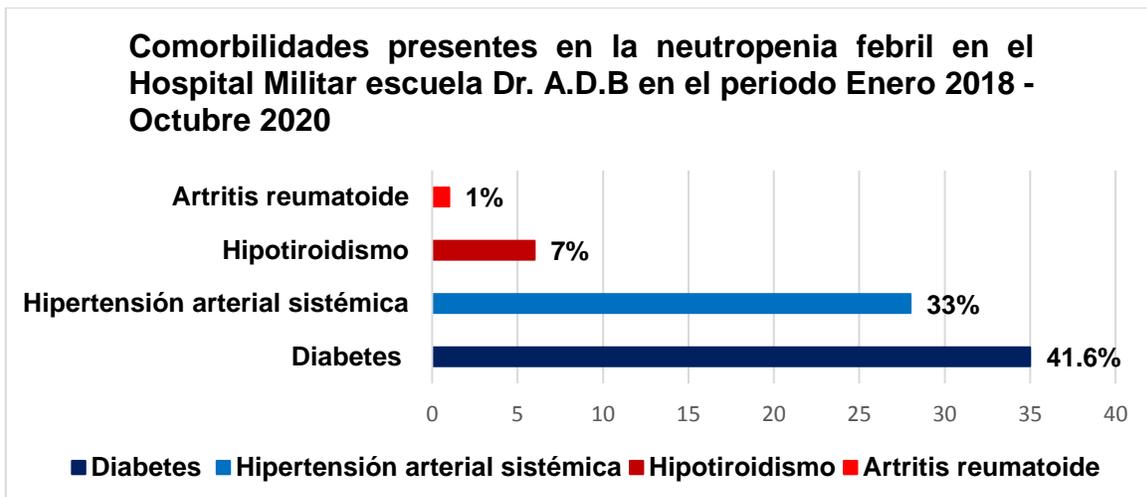
**Relación de la edad y Enfermedad oncológica en los pacientes con Neutropenia Febril ingresados en el Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



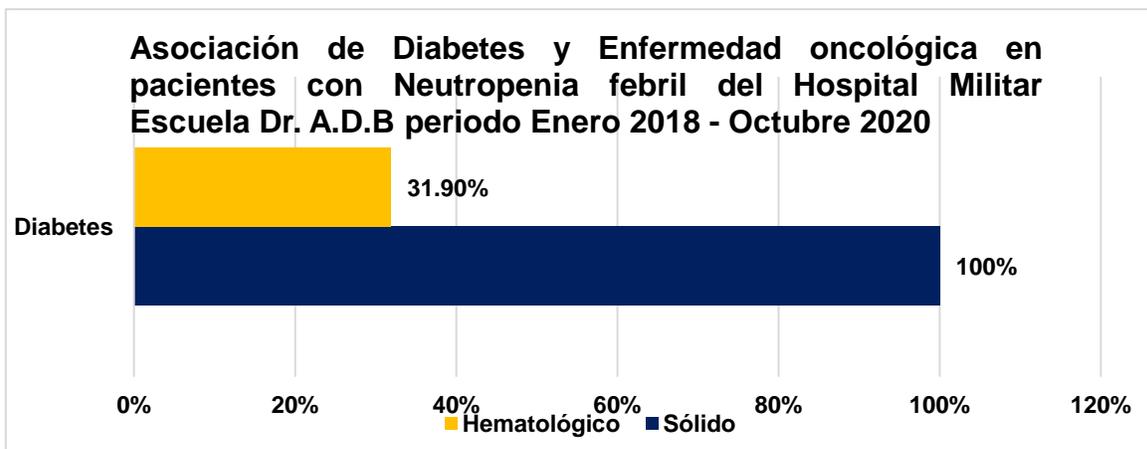
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming



Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

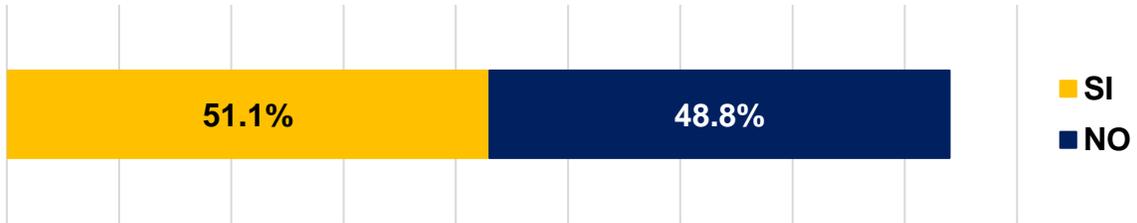


Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming



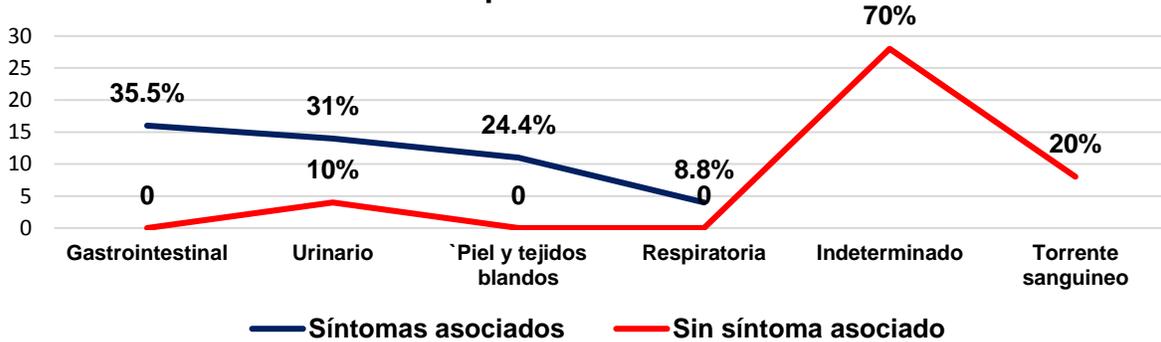
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Sintomatología asociada en paciente Hemato-oncológicos con diagnóstico de Neutropenia Febril en el Hospital Militar Escuela Dr. A.D.B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



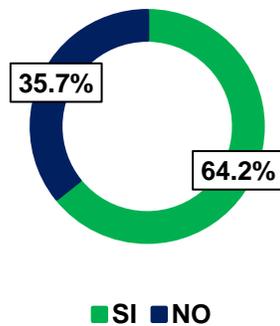
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Fiebre con o sin síntomas en pacientes Hemato-oncológicos con diagnósticos de Neutropenia Febril en el Hospital Militar Escuela Dr. A.D.B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



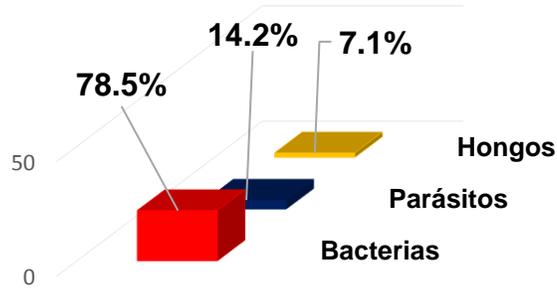
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Cumplimiento del abordaje diagnóstico de la Neutropenia Febril en pacientes ingresados en el Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



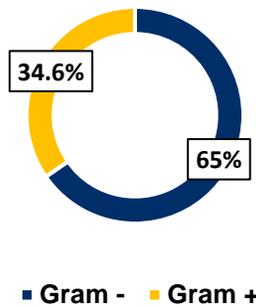
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Tipo de microorganismo aislado en pacientes Hemato-oncológicos ingresado en el Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



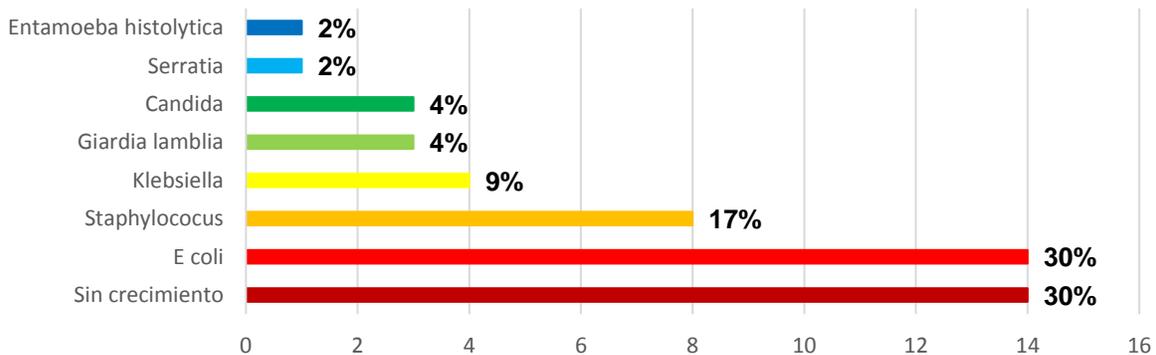
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Tipo de bacterias aisladas en pacientes ingresados por Neutropenia Febril en el Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



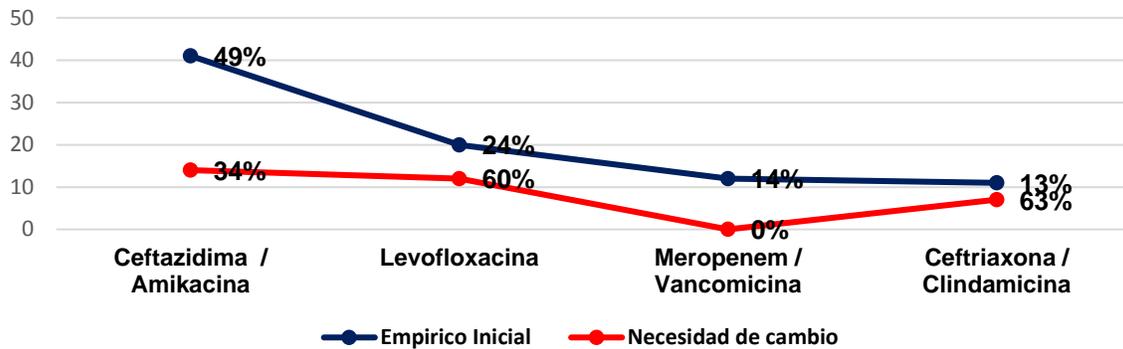
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Microorganismos aislados en pacientes hospitalizados por Neutropenia Febril en el Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



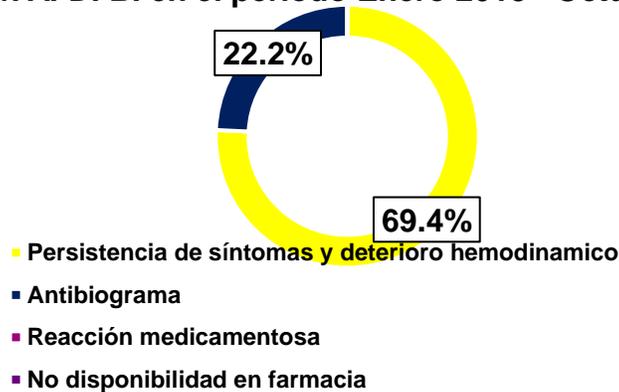
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Antibiótico empírico al momento del ingreso de pacientes con diagnóstico de Neutropenia Febril en el Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



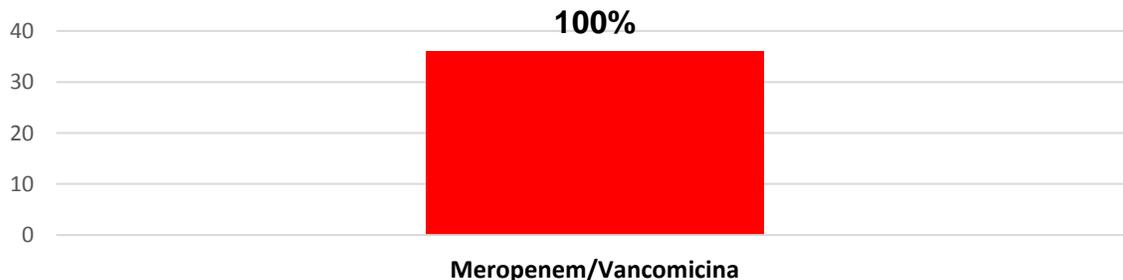
Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Motivo de cambio de antibiótico inicial en pacientes con diagnóstico de Neutropenia Febril en el Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo Enero 2018 - Octubre 2020**



Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

**Antibiótico de segunda línea utilizado en pacientes con Neutropenia Febril en el Hospital Militar Escuela Dr. A. D. B. en el periodo Enero 2018 -Octubre 2020**



Fuente: Expediente clínico, sistema Fleming

