

“Caracterización de bacteriemias en pacientes adultos con enfermedad hemato-oncológica durante 3 años en un Hospital de Costa Caribe colombiana”

JOHANA JULIETH OSORIO MALDONADO

Médico General

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de

Especialista en Medicina Interna

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE MEDICINA

POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

AÑO 2019

“Caracterización de bacteriemias en pacientes adultos con enfermedad hemato-oncológica durante 3 años en un Hospital de Costa Caribe colombiana”

JOHANA JULIETH OSORIO MALDONADO

Médico General

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Medicina interna

TUTORES

José Fernando Lobaton MD Esp. Hemato-oncología

Enrique Ramos Clason MD. Sc. Salud pública

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE MEDICINA

POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

AÑO 2019

Contenido	1
Introducción	6
1. Planteamiento del problema	7
2. Justificación	8
3. Marco teórico.....	9
3.1 Aspectos fisiopatológicos relacionados a leucemias, mielodisplasias, y mieloma múltiple.....	11
3.2 Prevalencia	15
3.3 Bacteremias y desordenes oncológicos.....	17
3.4 Estado del arte	19
4. Hipótesis	20
5. Marco Legal.....	20
5.1 LEY 1388 DE 2010.....	20
5.2 LEY 1384 DE 2010.....	21
5.3 LEY 1733 de 2014.....	21
6. Objetivos.....	22
6.1 Objetivo general.....	22
6.2 Objetivos específicos.....	22
7. Metodología.....	23
7.1 Diseño del estudio.....	23
7.2 Variables	23
7.3 Fuentes de datos/medidas.....	23
7.4 Tamaño muestra.....	24
7.5 Análisis estadístico	24
7.6 Consideraciones éticas.....	25
8. Resultados.....	30
9. Discusión	41
10. Conclusión.....	46
Bibliografía.....	47

Lista de tablas

Tabla 1. Tipos de cáncer y su mortalidad	15
Tabla 2. Operacionalización de las variables	22
Tabla 3. Características sociodemográficas	28
Tabla 4. Características del diagnóstico	29
Tabla 5. Características, factores de riesgo para Bacteremia y evolución	30
Tabla 6. Frecuencia de sensibilidad por grupos de antibióticos general y estratificado por comportamiento Gram de las bacterias	31
Tabla 7. Frecuencia de bacteremia por tipo de neoplasia	32
Tabla 8. Prueba de asociación entre bacteremia y tipo de neoplasia	33
Tabla 9. Relación entre el patógeno causante de bacteremia y la mortalidad.....	35
Tabla 10. Prueba de asociación entre el patógeno causante de bacteremia y la mortalidad.	37

Lista de figuras

Figura 1. Gérmenes más frecuentemente aislados en los hemocultivos de los pacientes hemato oncológicos con bacteremias

Introducción

La anomalía fundamental que resulta en el desarrollo del cáncer es la proliferación continua y no regulada de células cancerosas. En lugar de responder adecuadamente a las señales que controlan el comportamiento normal de las células, las células cancerosas crecen y se dividen de manera incontrolada, invadiendo los tejidos y órganos normales y, finalmente, se diseminan por todo el cuerpo. La pérdida generalizada del control de crecimiento exhibida por las células cancerosas es el resultado neto de anomalías acumuladas en múltiples sistemas reguladores celulares y se refleja en varios aspectos del comportamiento celular que distinguen a las células cancerosas de sus contrapartes normales ¹.

Los pacientes con enfermedad hemato-oncológicas son susceptibles de presentar enfermedades infecciosas, ya sea por su propia enfermedad, comorbilidades y/o tratamiento (quimioterapia, radioterapia y trasplante de precursores hematopoyéticos)², esto produce la inquietud de poder realizar este estudio en esta determinada población; tener claridad de la epidemiología local de esta institución, haciendo la identificación de los gérmenes causantes más frecuentes, incidencia de las mismas, identificar diferentes factores de riesgos, así mismo como la resistencia de estos mismo, lo cual permitirá en un futuro tomar decisiones sobre el inicio de terapia profiláctica e inicio empírico de antibióticos en esta determinada población al tener clara esta herramienta. Se tomaron muestras de pacientes consignados en la base de datos del Instituto Médico de alta tecnología, IMAT-ONCOMEDICA, donde se realizó la depuración de los datos consignados en los consolidados de reportes de exámenes de hemocultivos positivos y datos registrados en las historia clínica de los pacientes que sirvieron para consignar otras variables propuestas, finalmente se realizó el análisis estadístico permitiendo concluir cuál es el germen más frecuente, se pudo describir el patrón de resistencia microbiana entre otras variables que nos

ayudarán a identificar posibles factores de riesgo y finalmente medición de tasa de supervivencia en este tipo de población.

1. Planteamiento del problema

Las enfermedades hematooncológicas están consideradas como una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Entre este grupo se encuentran el cáncer como los linfomas o leucemias. Estos tipos de cáncer son variables en su etiología y aún más en su manejo. Su prevalencia se entiende va hacia el incremento, aunque sus mecanismos de origen aún son desconocidos. Se define el cáncer como el crecimiento anormal de las células de cualquier tejido u órgano. En el caso de las hematooncológicas, son las células de la sangre las afectadas, tales como: linfocitos. El número de pacientes con cáncer, así como la complejidad y severidad de sus condiciones comórbidas asociadas a la enfermedad y a los tratamientos, ha aumentado durante los últimos años. La tendencia mundial a diagnosticarlos de forma más temprana, los hábitos de vida no saludables y los tratamientos que actualmente se realizan han contribuido a un aumento en la prevalencia. Los pacientes con patología oncológica pueden presentar varios tipos de complicaciones, urgencias médicas o quirúrgicas, relacionadas con su tumor primario, las metástasis o los efectos sistémicos del tumor.

Los pacientes con enfermedad hemato-oncológicas son susceptibles de presentar enfermedades infecciosas, ya sea por su propia enfermedad, comorbilidades y/o tratamiento (quimioterapia, radioterapia y trasplante de precursores hematopoyéticos), los cuales aumentan el riesgo de mortalidad de forma importante en este grupo de pacientes, por lo que existe la necesidad conocer el perfil epidemiológico de estos pacientes al momento de estar cursando con bacteriemia. Así, como conocer el perfil de resistencia de los antibióticos y/o antifúngicos y mecanismo de resistencia más frecuentes. La presencia de factores de riesgo es un asunto de importancia, por las cuales, puede estar aumentando la

tasa de mortalidad de los pacientes hemato oncológicos, por lo tanto, deben ser identificados así mismo mirar la posibilidad de ser controlados. De acuerdo al tipo de bacteremia detectada, se deben seleccionar e iniciar los esquemas de tratamiento. Siempre apoyado en los hemocultivos que tendrán sus respectivos antibiogramas. Esto determinará un mejor resultado al tratamiento del patógeno causante de la bacteremia. Su uso ayuda a reducir la mortalidad asociada a la enfermedad base y los efectos secundarios de los tratamientos.

2. Justificación

Los desórdenes hematooncológicos constituyen unas de las causas de mortalidad más alta en el mundo. Su difícil manejo abarca desde la etiología misma de la enfermedad hasta los efectos secundarios que se generan en la aplicación de algunos de sus tratamientos.

En esta línea de pensamiento, las infecciones oportunistas constituyen uno de los factores de riesgo asociados a la alta mortalidad inducida por estas enfermedades y por sus tratamientos, las cuales pueden ser recurrentes, sea porque el sistema inmune de los pacientes está comprometido, también, porque algunas de las cepas bacterianas que logran infectar al paciente suelen ser resistente a los antibióticos.

A partir de aquí, se hace necesario caracterizar las bacteremias frecuentes en los pacientes hematooncológicos. La identificación de las cepas bacterianas, los mecanismos de resistencia y factores de riesgos asociados a los distintos desordenes hematooncológicos permitirá una mejor y más rápida identificación de estos, con lo cual, los tratamientos podrían ser más efectivos. Así mismo, caracterizar las fuentes primarias para el desarrollo de ellas permitiría generar estrategias encaminadas a disminuir las infecciones y con ello, en futuras

intervenciones se disminuiría la mortalidad asociada a Bacteremias. Con lo anteriormente expuesto, se generó la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Cuáles son las Bacteriemias más frecuentes en pacientes hematoncológicos durante 3 años (2016-2018) en el Instituto Médico de alta tecnología, IMAT-ONCOMÉDICA y su impacto en el desenlace clínico?

3. Marco teórico

Las neoplasias hematológicas resultan del crecimiento anormal de células del sistema hematopoyético. De acuerdo con las poblaciones celulares que afectan pueden ser clasificadas en: Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Aguda, Linfoma de Hodgkin, Linfoma de no-Hodgkin, Síndrome mielodisplásico y Mieloma múltiple. Son enfermedades genéticas adquiridas; es decir, la mayoría de los pacientes no nacen con la condición, sino que son adquiridas en algún momento después.

Se inician en una célula hematopoyética como resultado de adquisición de una o más mutaciones en genes clave que regulan Crecimiento celular (proliferación), supervivencia, diferenciación o maduración. Ocurren en células hematopoyéticas de todos los linajes y en varias etapas de su desarrollo. La mayoría de las neoplasias hematológicas no están localizadas, sino que son sistémicas al inicio del proceso maligno. Leucemias se originan en la médula ósea, y las células leucémicas pasan fácilmente a Sangre periférica, pero también pueden infiltrarse en tejidos linfoides.

(bazo, hígado, ganglios linfáticos), así como otros órganos y tejidos del cuerpo. Los linfomas son tumores sólidos de células linfoides que generalmente se originan en el sistema linfático, proliferan en los ganglios linfáticos, otros órganos y

tejidos linfoides. Las células de linfomas también pueden circular en la sangre periférica. Con raras excepciones, la mayoría de los tratamientos para neoplasias hematológicas con intención curativa no están localizados, como la radiación o la cirugía, pero por naturaleza deben ser tratamientos de tipo sistémico³.

Las leucemias se dividen en linajes linfoides y mieloides, y más adelante en categorías agudas (células precursoras) y crónicas (células maduras). En las leucemias agudas, el inicio es repentino, la progresión es rápida y el resultado es fatal en semanas o meses si no se trata.

El recuento de glóbulos blancos (GB) es variable, y hay una acumulación excesiva de células hematopoyéticas precursoras o blastos de un linaje específico en la médula ósea y la sangre periférica debido a un bloqueo en la diferenciación (detención de la maduración). En las leucemias crónicas, el inicio es insidioso y la progresión es más lenta, con una supervivencia más prolongada en comparación con la leucemia aguda. El recuento de glóbulos blancos suele ser elevado, y hay una proliferación y acumulación de células maduras y en proceso de maduración de un linaje específico. En todas las leucemias no tratadas, la mayoría de las células hematopoyéticas normales en la médula ósea son eventualmente reemplazadas por células leucémicas, afectando así la función normal de la médula ósea. Debido a la rápida expansión de los blastos en la médula ósea en la leucemia aguda, el sangrado como resultado de la trombocitopenia, la fiebre causada por la infección inducida por neutropenia y la fatiga como resultado de la disminución de la concentración de hemoglobina a menudo se encuentran en la presentación. Los síntomas de las leucemias crónicas en la presentación son generalmente inespecíficos y variables; algunos pacientes pueden ser asintomáticos y ser diagnosticados después de un hallazgo incidental de un recuento elevado de glóbulos blancos o un extendido de sangre periférica anormal.

3.1 Aspectos fisiopatológicos relacionados a leucemias, mielodisplasias y mieloma múltiple.

La patogenia de la ALL implica la proliferación y diferenciación anormales de una población clonal de células linfoides. Los estudios en la población pediátrica han identificado síndromes genéticos que predisponen a una minoría de casos de LLA, como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de descomposición de Nijmegen⁴⁻⁷. Otros factores predisponentes incluyen la exposición a Radiación ionizante, pesticidas, ciertos solventes o virus como el Virus de Epstein-Barr y el Virus de Inmunodeficiencia Humana^{8, 9}. Sin embargo, en la mayoría de los casos, aparece como una enfermedad maligna de Novo en individuos previamente sanos. Las aberraciones cromosómicas son el sello distintivo de la ALL, pero no son suficientes para generar leucemia. Las translocaciones características incluyen t (12; 21) [ETV6-RUNX1], t (1; 19) [TCF3-PBX1], t (9; 22) [BCR-ABL1] y reordenamiento de MLL.11¹⁰. Más recientemente, una variante con se ha identificado un perfil de expresión génica similar a la ALL con Ph-positivo (Filadelfia) pero sin el reordenamiento BCR-ABL1. En más del 80% de los casos de esta llamada ALL de tipo Ph, la variante posee deleciones en los factores de transcripción clave implicados en el desarrollo de las células B, incluido el dedo de zinc de la familia IKAROS 1 (IKZF1), factor de transcripción 3 (E2A), B temprano - factor de la célula 1 (EBF1) y caja pareada 5 (PAX5). Del mismo modo, se observan mutaciones que activan la quinasa en el 90% de la LLA de tipo Ph. El más común de estos incluye reordenamientos que involucran ABL1, JAK2, PDGFRB, CRLF2 y EPOR, activando mutaciones de IL7R y FLT3 y eliminación de SH2B3, que codifica el regulador negativo de JAK2 LNK¹⁰. Esto tiene implicaciones terapéuticas significativas, ya que sugiere que Ph- como la LLA, que tiende a tener un peor pronóstico, puede responder a los inhibidores de la quinasa. De hecho, se ha demostrado que las líneas celulares y las células leucémicas humanas que expresan ABL1, ABL2, CSF1R y PDGFRB eran sensibles en

modelos de xenoinjerto humano in vitro e in vivo a TKI de segunda generación (por ejemplo, dasatinib); aquellos con reordenamientos de EPOR y JAK2 fueron sensibles a los inhibidores de la quinasa JAK (por ejemplo, ruxolitinib); y aquellos con fusión ETV6-NTRK3 fueron sensibles a los inhibidores de ALK crizotinib. Además, se ha descrito recientemente la base genética de otro subconjunto con resultados deficientes, la ALL hipodiploide¹⁰. En la LLA casi haploide (24–31 cromosomas), se observaron alteraciones en la señalización de tirosina quinasa o Ras en el 71% de los casos y en la familia de IKAROS dedo de cinc 3 (IKZF3) en el 13% de los casos. En contraste, la LLA de hipodiploides bajos (32–39 cromosomas), las alteraciones en p53 (91%), IKZF2 (53%) y RB1 (41%) fueron más comunes. Tanto la actividad casi haploide como la hipodiploide baja mostraron activación de las vías de señalización de Ras y PI3K, lo que sugiere que estas vías pueden ser un objetivo para el tratamiento en la LLA hipodiploide agresiva¹⁰.

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la ALL reflejan la acumulación de células linfoides malignas y poco diferenciadas dentro de la médula ósea, la sangre periférica y los sitios extramedulares. La presentación puede ser inespecífica, con una combinación de síntomas constitucionales y signos de insuficiencia de la médula ósea (anemia, trombocitopenia, leucopenia). Los síntomas comunes incluyen (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos), sangrado o moretones con facilidad, fatiga, disnea e infección. La afectación de sitios extramedulares comúnmente ocurre y puede causar linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en el 20% de los pacientes.^{16, 17} La afectación del SNC en el momento del diagnóstico ocurre en 5 a 8% de los pacientes y se presenta con mayor frecuencia como déficit de nervios craneales o meningismo³. - La célula ALL también puede presentar una masa mediastínica.

El diagnóstico se establece por la presencia de 20% o más de linfoblastos en la médula ósea o en la sangre periférica. La evaluación de la morfología, la

citometría de flujo, la inmunofenotipificación y las pruebas citogenéticas son valiosas tanto para confirmar el diagnóstico como para la estratificación del riesgo. La punción lumbar con análisis de LCR es un tratamiento estándar en el momento del diagnóstico para evaluar la participación del SNC. Si el SNC está involucrado, se debe realizar una RM cerebral. Otra evaluación incluye hemograma completo con diferencial y frotis para evaluar las otras líneas celulares hematopoyéticas, perfiles de coagulación y químicas del suero. El ácido úrico basal, el calcio, el fosfato y el lactato deshidrogenasa deben registrarse para controlar el síndrome de lisis tumoral.

Para el síndrome mielodisplásico (MDS), se ha estudiado que parte de su fisiopatología en las etapas tempranas, la muerte celular programada excesiva (apoptosis) es el evento predominante con citopenia posterior con su grado y extensión variables. Además, con la progresión de la enfermedad, la mutación de genes y la transformación leucémica, causando el aplastamiento de la BM a través de las células leucémicas. La mutación clonal es el desencadenante del desarrollo de MDS que conduce a la supresión normal de las células madre. Esta mutación puede deberse a la susceptibilidad genética o al daño de las células madre hematopoyéticas ^{11, 12}.

La mayoría de los pacientes con MDS no tienen causa aparente (aproximadamente el 80%) y son nombrados como idiopáticos o primarios. El MDS secundario según la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolla años después de la exposición a agentes conocidos que causan daño cromosómico, como quimioterapia (agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II), radioterapia, metales pesados (mercurio, plomo), infección viral, sustancias químicas tóxicas (benceno), fungicida, y algunas condiciones autoinmunes¹³. El MDS relacionado con la quimioterapia representó el factor causal más obvio¹¹. Tenemos 2 tipos de terapia; Agentes alquilantes ± adioterapia y inhibidores de topoisomerasa II. El MDS desarrollado tenía características

especiales dependiendo del factor de riesgo ofensivo. Los agentes post alquilantes, como las mostazas de nitrógeno, se caracterizan por un inicio tardío aproximadamente 5-7 años después de la exposición con cariotipo específico (-5, del (5q), -7, del (q) y complejo)¹¹. Mientras que en el caso de los inhibidores post topoisomerasa II, como la antraciclina / etopósido, se caracterizan por un inicio temprano de 1 a 3 años con anomalías cromosómicas (gen MLL 11q23)^{12, 13}. Aunque la predisposición genética es rara, se informan incidencias familiares. El trastorno plaquetario familiar es el mejor ejemplo caracterizado por una mutación en RUNX1 y GATA2 que predisponen a MDS. La AML familiar con CEBPA mutada y los trastornos de la biología de los telómeros son otras formas de MDS familiar que pueden detectarse durante el examen de los miembros de la familia para el trasplante de BM. El modelo de dos etapas de la progresión de la MDS crónica a la AML puede ayudar a comprender los aspectos básicos de la transformación leucémica. Puede incluir aberraciones moleculares y citogenéticas en las mutaciones de primera o segunda clase durante la progresión de la enfermedad^{11, 13}. En realidad, los mecanismos de transformación leucémica no se entienden claramente.

En el caso del mieloma múltiple (MM), se considera que evoluciona a partir de una afección pre-maligna clínicamente reconocida como gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (MGUS). MGUS está presente en 3 a 4% de la población general mayor de 50 años. Dado que MGUS es en su mayoría asintomática y detectada a menudo, como un hallazgo incidental de laboratorio, solo el 10% de los pacientes con diagnóstico reciente de MM tienen antecedentes de MGUS preexistente. Sin embargo, los estudios muestran que MGUS casi siempre precede a MM, y se asocia con un riesgo de progresión a MM de aproximadamente el 1% por año^{7,10}. El mieloma múltiple (SMM, por sus siglas en inglés) es una etapa intermedia entre MGUS y MM, y se asocia con un mayor riesgo de progresión de aproximadamente el 10% por año.

3.2 Prevalencia

La investigación ha demostrado un aumento en la incidencia global de leucemia y linfoma no Hodgkin (LNH) en los últimos años. El estudio Global Burden of Disease (GBD) mostró que, de 2006 a 2016, la incidencia de NHL aumentó 45% y la incidencia de leucemia aumentó 26%. Estos aumentos se debieron en gran medida al crecimiento de la población y al envejecimiento. Los resultados del estudio GDB se publicaron en JAMA Oncology. El estudio indicó que, en 2016, hubo 17,2 millones de casos de cáncer en todo el mundo y 8,9 millones de muertes por cáncer ¹⁴.

Uno de cada 3 hombres tenía probabilidades de desarrollar cáncer durante su vida, al igual que 1 de cada 5 mujeres. El cáncer se asoció con 213.2 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). La siguiente tabla enumera las cifras globales de incidencia y mortalidad de 2016 para todos los cánceres combinados y para tumores malignos hematológicos individuales.

En 2016, hubo 461,000 casos nuevos de NHL (non-Hodgkin lymphoma) y 240,000 muertes de NHL. NHL fue responsable de 6,8 millones de AVAD. La NHL se desarrolló en 1 de cada 110 hombres y 1 en 161 mujeres en todo el mundo. Entre 2006 y 2016, el NHL aumentó en un 45%, de 319,078 a 461,164 casos ¹⁴.

Los factores que contribuyeron a este aumento fueron el aumento de las tasas de incidencia por edad (17%), el cambio en la estructura de edad de la población (15%) y el crecimiento de la población (12%). "Una gran parte del aumento en la incidencia de cáncer se puede explicar mejorando la esperanza de vida y el crecimiento de la población, un desarrollo que puede atribuirse, al menos en parte, a una carga reducida de otras enfermedades comunes", escribieron los autores del estudio.

Para la mayoría de las neoplasias hematológicas, las causas directamente relacionadas con el desarrollo de la malignidad son desconocidas. Hay, sin embargo, algunas excepciones. Las toxinas ambientales pueden inducir cambios genéticos, lo que lleva a un fenotipo maligno. Las exposiciones ambientales que se sabe conducen a neoplasias hematológicas incluyen la exposición a la radiación, como lo experimentan los sobrevivientes de explosiones atómicas, y la exposición a disolventes orgánicos, como el benceno. Además, a medida que más sobrevivientes de cáncer viven más tiempo, está claro que algunos agentes alquilantes y otros tipos de quimioterapia utilizados para tratar diversos cánceres pueden inducir daño por ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células hematopoyéticas, lo que lleva a neoplasias hematológicas.

Para el mieloma múltiple, se considera que representa el 1% de todos los cánceres y aproximadamente el 10% de todas las neoplasias malignas hematológicas. Cada año se diagnostican más de 30 000 casos nuevos solamente en los Estados Unidos y más de 12 000 pacientes mueren de la enfermedad¹⁵. El mieloma múltiple es ligeramente más común en hombres que en mujeres, y es dos veces más común en afroamericanos que en caucásicos. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de unos 65 años¹⁵. La supervivencia general del mieloma múltiple ha mejorado significativamente en los últimos 15 años. Entre los pacientes con MM recién diagnosticados atendidos en la Clínica Mayo de 1971 a 2010, la supervivencia global media aumentó de 2,5 años en pacientes diagnosticados antes de 2001, a 4,6 años entre los años 2001-2005 y 6,1 años en pacientes diagnosticados 2006-2010¹⁶.

En 1995, el número de casos de SMD incidentes en los Estados Unidos se estimó en alrededor de 1.500 al año. Otros dos estudios más recientes que utilizaron datos del registro de cáncer recientemente disponibles estiman que la estimación es ligeramente mayor a 10,000 al año^{13, 17}. Un estudio reciente basado en las reclamaciones de Medicare informaron que aproximadamente 45,000 nuevos casos de MDS se diagnosticaron en individuos ≥ 65 años en los Estados Unidos en

2003. Otra publicación reciente basada en la base de datos SEER-Medicare sugiere que la incidencia de MDS es tan alta como 75 por 100,000 personas de edad ≥ 65 años^{13, 17}.

Tipo de cáncer	Casos (miles)	Muertes (miles)
Todos los canceres	17,228	8927
Leucemias	46	310
Leucemia linfoide aguda	76	51
Leucemia linfoide cronica	105	35
Leucemia mieloide aguda	103	85
Leucemia mieloide crónica	32	22
Otras leucemias	150	117
Linfoma Hodgkin	73	29
Linfoma no Hodgkin	461	240
Mieloma múltiple	139	98

Tabla 1. Tipos de cáncer y su mortalidad.

3.3 Bacteremias y desordenes oncológicos

En las últimas décadas se ha incrementado la resistencia bacteriana a los medicamentos antimicrobianos. Existe una relación positiva entre la elevación de la resistencia antimicrobiana con el uso y abuso de antimicrobianos en humanos como en animales, y la aparición de cepas multirresistentes en la comunidad y en el hospital, lo que se ha convertido en un problema de salud pública mundial. Los pacientes con cáncer, en especial aquéllos con neoplasias hematológicas, quienes reciben esquemas supresores muy agresivos, cursan con periodos prolongados de neutropenia. Los pacientes inmunosuprimidos, particularmente los que cursan con neutropenia grave (< 500 cel/mm³), requieren el inicio de antibióticos sistémicos en las primeras 48 horas del comienzo de la fiebre. La demora en la administración de los antibióticos incrementa la mortalidad, debido a que la

neutropenia se desarrolla de tipo febril, es decir, cuando la fiebre asciende a una temperatura ≥ 38.3 °C tomada de manera oral, o a una temperatura ≥ 38.0 °C que dure por un período de 1 hora. La neutropenia febril es una complicación frecuente en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia, tanto para tumores sólidos como hematológicos; sin embargo, estos últimos tienen una frecuencia de neutropenia febril de hasta el 80% y una tasa de mortalidad que llega al 11%, por lo cual es importante definir cuáles son los factores de riesgo que predisponen a que el paciente pueda presentar complicaciones severas¹⁸. El instrumento más ampliamente utilizado con esta finalidad es el sistema de puntuación MASCC, que permite al clínico valorar el riesgo del paciente de una manera rápida y objetiva, aun sin conocer la enfermedad oncológica de base, los pacientes con una puntuación ≥ 21 son considerados de bajo riesgo, debido a que la tasa de complicaciones serias es de aproximadamente el 6% y la mortalidad del 1%, otros puntos que nos permiten clasificar a los pacientes como de alto riesgo es la presencia de neutropenia profunda (Contenido absoluto de neutrófilos < 100 células/mm³) prevista por más de 7 días. Sumado a esto, se da insuficiencia hepática (con alteraciones de aminotransferasa > 5 valores normales), insuficiencia renal (definida como una depuración de creatinina < 30 ml/min), existencia de alguna comorbilidad que incluye. Aunque, no se limita a inestabilidad hemodinámica, mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución, síntomas gastrointestinales, como diarrea severa, incluidos dolor, náuseas y vómitos, alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental¹⁸.

Una de las vías de infección descritas es mediante el uso de los catéteres, lo cual, se incrementa con el tiempo de hospitalización. Los estudios muestran que estos dispositivos aumentan el nivel de infección por bacterias Gram negativas. Siendo las especies de bacterias más comunes: *Pseudomona aureignosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, y *Acinetobacter johnsonii*^{19, 20}. Adicional a esto también se evidencia infección por

bacterias Gram positivas, tales como *Staphylococcus Coagulasa-negativo* y *Staphylococcus aureus*.

Estas infecciones suelen estar concomitantes con episodios de neutropenia febril, las cuales tienen hasta una prevalencia del 80% en pacientes inmunocomprometidos ²¹. La neutropenia febril es una causa importante de mortalidad y morbilidad en pacientes con hematología y oncología sometidos a quimioterapia. El manejo de la neutropenia febril es típicamente impulsado por algoritmos. El espectro de infección observado en pacientes de hematología y oncología cambia a medida que evoluciona el tratamiento. Se reporta que hasta el 75% de los pacientes con leucemia aguda fallecidos después de quimioterapia de reinducción han tenido cultivos positivos para patógenos como: *Klebsiella pneumoniae*, con mecanismos de resistencia BLEE+ ²².

3.4 Estado del arte

En 1960. Nowell y Hungerford publicaron un resumen que describía un cromosoma acortado consistente en siete pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC).

En 1973. Rowley informó la translocación t (9; 22) en la CML2

1982. Taub y sus colegas informaron la translocación t (8; 14) en el linfoma de Burkitt.

1970-1980. La clasificación francés-estadounidense-británica (FAB) de las leucemias agudas se ideó.

2001. La Organización Mundial de la Salud (OMS) empieza a publicar sus boletines sobre el manejo de desórdenes hematooncológicos.

2019. ASCO y ASH publican pautas actualizadas sobre el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis para la anemia asociada al cáncer.

4. Hipótesis

- Los pacientes con enfermedades hematooncológicas Instituto Médico de alta tecnología, IMAT-ONCOMÉDICA durante los años 2016-2018, han presentado bacteremias que han impactado en la mortalidad.

5. Marco Legal

5.1 LEY 1388 DE 2010

OBJETO DE LA LEY. Disminuir de manera significativa, la tasa de mortalidad por cáncer en los niños y personas menores de 18 años, a través de la garantía por parte de los actores de la seguridad social en salud, de todos los servicios que requieren para su detección temprana y tratamiento integral, aplicación de protocolos y guías de atención estandarizados y con la infraestructura, dotación, recurso humano y tecnología requerida, en Centros Especializados habilitados para tal fin.

PARÁGRAFO. El Ministerio de la Protección Social con la Asesoría del Instituto Nacional de Cancerología y la Asociación colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP) diseñará, actualizará, y/o mejorará, según el anexo técnico de la presente ley, los requisitos esenciales de los Centros de Atención, los protocolos y las guías, para las

causas más frecuentes de cáncer infantil en Colombia, dentro de un plazo máximo de 12 meses ²³.

5.2 LEY 1384 DE 2010

ARTÍCULO 1o. OBJETO DE LA LEY. Establecer las acciones para el control integral del cáncer en la población colombiana, de manera que se reduzca la mortalidad y la morbilidad por cáncer adulto, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos, a través de la garantía por parte del Estado y de los actores que intervienen en el Sistema General de Seguridad Social en Salud vigente, de la prestación de todos los servicios que se requieran para su prevención, detección temprana, tratamiento integral, rehabilitación y cuidado paliativo.

5.3 LEY 1733 de 2014

Esta ley reglamenta el derecho que tienen las personas con enfermedades en fase terminal, crónicas, degenerativas e irreversibles, a la atención en cuidados paliativos que pretende mejorar la calidad de vida, tanto de los pacientes que afrontan estas enfermedades, como de sus familias, mediante un tratamiento integral del dolor, el alivio del sufrimiento y otros síntomas, teniendo en cuenta sus aspectos psicopatológicos, físicos, emocionales, sociales y espirituales, de acuerdo con las guías de práctica clínica que establezca el Ministerio de Salud y Protección Social para cada patología. Además, manifiesta el derecho de estos pacientes a desistir de manera voluntaria y anticipada de tratamientos médicos innecesarios que no cumplan con los principios de proporcionalidad terapéutica y no representen una vida digna para el paciente, específicamente en casos en que haya diagnóstico de una enfermedad en estado terminal crónica, degenerativa e irreversible de alto impacto en la calidad de vida.

6. Objetivos.

6.1 Objetivo general.

Caracterizar las bacteriemias en pacientes con enfermedad hemato-oncológica y su impacto en el desenlace de la enfermedad.

6.2 Objetivos específicos.

- Determinar las características sociodemográficos de los pacientes con bacteriemia con enfermedad hemato-oncológica.
- Determinar las enfermedades hemato-oncológicas en adultos con mayor frecuencia de infecciones.
- Identificar gérmenes más frecuentes causantes de bacteriemia en pacientes con enfermedad hemato-oncológica confirmada.
- Determinar el perfil de susceptibilidad antibiótica o antifúngica de los gérmenes más frecuentemente encontrados.
- Comparar la frecuencia de bacteriemia con el tipo de tratamiento hemato-oncológico recibido.

7. Metodología.

Se realizó una búsqueda en la base de datos donde se encontraba el registro consolidado de los hemocultivos tomados a los pacientes hospitalizados con enfermedad hemato-oncológicos ingresados a esta institución.

Se tomaron las muestras que tienen resultados positivos, donde se identificó la resistencia reportada y así mismo la sensibilidad de diferentes grupos de antibióticos. Se complementaron otras variables con la historia clínica de cada paciente que cursa con bacteriemia (edad, sexo, régimen de afiliación, tipo de neoplasia, neutropenia, profilaxis, foco inicial, estado vital, tiempo de estancia hospitalaria y como factores de riesgo para gérmenes resistentes, el requerimiento previo de hospitalización en UCI o sala general).

Se creó una base de datos conglomerando las variables anteriormente descritas.

7.1 Diseño del estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, retro y prospectivo de episodios de bacteriemias en pacientes hemato-oncológicos atendidos en un centro de referencia en el departamento de Córdoba-Colombia, de alto nivel de durante un periodo de 3 años (2016-2018). En total, se analizaron 297 ingresos.

7.2 Variables

Definición de bacteriemia: todo paciente con hemocultivo positivo. Edad: pacientes mayores de 18 años (criterio de inclusión). Se anexa formato de operacionalización de variables.

7.3 Fuentes de datos/medidas.

Base de datos de registro de reporte de hemocultivos sin tener relación física con el paciente: se tiene una base de datos enviada a IMAT-ONCOMEDICA la cual fue suministrada por el laboratorio de la institución donde están registrados el documento de identidad del paciente, reportes de hemocultivos positivos con su perfil de susceptibilidad y mecanismo de resistencia.

Software CLINTON: En esta aplicación se encuentran registrada Historia clínica sistematizada de los pacientes ingresados a urgencia y hospitalización de la Clínica IMAT-ONCOMEDICA.

7.4 Tamaño muestra.

El tamaño muestral fue a conveniencia. Se tomaron las historias clínicas durante los años de estudio.

7.5 Análisis estadístico

Para el análisis de las variables cuantitativas los resultados se presentaron con media y desviación estándar, así mismos se presentaron intervalos de confianza al 95% para la media de cada variable. Para las variables cualitativas se presentaron valores absolutos y proporción de ocurrencia para las diferentes categorías de las variables. Los resultados se correlacionaron para las variables cuantitativas mediante el estadístico de Pearson o Spearman, dependiendo la distribución normalidad de las variables, para evaluar la asociación de las variables cualitativas se realizó la prueba de chi cuadrado y finalmente para evaluar la asociación entre las variables cualitativas y las cuantitativas se aplicó el índice f de Cohen y el d de Cohen dependiendo de la cantidad de categorías de la variables cualitativas, todas las pruebas se realizaron con un nivel de significancia de 5%.

7.6 Consideraciones éticas.

Bajo la resolución 8430 de 1993 artículo 11 inciso A “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Tabla 2. Operacionalización de las variables.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES						
Dimensión	VARIABLES	Definición	Tipo	Escala de medición	Técnica o instrumento	Categoría
DEMOGRÁFICAS	Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente, teniendo en cuenta la fecha de nacimiento.	Cuantitativa Continua	Años	Historia Clínica Sistematizada	N/A
	Género	Características biológicas de cada sexo	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino	Historia Clínica Sistematizada	Femenino Masculino
	Régimen de Afiliación	Es la forma cómo se brinda un seguro que cubre los gastos de salud a los habitantes del territorio nacional (Colombianos y Extranjeros)	Cualitativa Nominal	Subsidiado Contributivo Régimen especial Particular	Historia Clínica Sistematizada	Subsidiado Contributivo Régimen especial Particular
	Estancia Hospitalaria	Días comprendidos desde el ingreso hasta el egreso del paciente.	Cuantitativa Continua	Días	Historia Clínica Sistematizada	N/A
	Neoplasia Hemato-oncológicas	Leucemia aguda: se define como un trastorno mieloproliferativo y linfoproliferativo caracterizado por el crecimiento neoplásico de células mieloides y linfoides en la médula ósea y su aumento extremo en la sangre periférica, con evolución rápida. Leucemia Crónica: se define como un trastorno mieloproliferativo y linfoproliferativo caracterizado por el crecimiento neoplásico de células mieloides y linfoides en la médula ósea y su aumento extremo en la sangre periférica, con evolución lenta.	Cualitativa Nominal	Leucemia aguda Leucemia Crónica Linfoma Hodking Linfoma No Hodking Mieloma Múltiple Síndrome Mielodisplásico	Historia Clínica Sistematizada	Leucemia aguda Leucemia Crónica Linfoma Hodking Linfoma No Hodking Mieloma Múltiple Síndrome Mielodisplásico

	<p>Linfoma Hodking y Linfoma No Hodking: los linfomas son un grupo de enfermedades heterogéneas generadas por la proliferación neoplásicas de las células de los tejidos linfoides. Existen diferentes tipos de linfomas y según esta se clasifican en dos grandes grupos: Linfoma Hodking Y Linfoma No Hodking.</p> <p>Síndrome Mielodisplásico: constituye un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas), adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones morfológicas de las células progenitores, desarrollo de citopenia periférica y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda.</p> <p>Mieloma Múltiple: cáncer de célula plasmática.</p>				
Ingreso previo a UCI	Se define como el antecedente de hospitalización en UCI durante los últimos 90 días.	Cualitativa Nominal	Sí No	Historia Clínica Sistematizada	Sí No
Ingreso previo a hospitalización	Se define como el antecedente de hospitalización en sala general durante los últimos 90 días.	Cualitativa Nominal	Sí No	Historia Clínica Sistematizada	Sí No
Tratamiento oncológico actual	Se define como el tratamiento que recibe el paciente para su	Cualitativa Nominal	Tipo de tratamiento	Historia Clínica Sistematizada	Tratamiento Sistémico (Quimioterapia/Tera

		enfermedad hematoncológica durante el episodio de bacteriemia.				pia dirigida/Trasplante) Radioterapia Terapia Combinada (Terapia Sistémica/Radioterapia) Sin Tratamiento
	Estado actual de la enfermedad hematoncológica	Se define como la respuesta que presenta el paciente al tratamiento hematoncológico.	Cualitativa Nominal	Respuesta Parcial Respuesta Completa Mantenimiento Progresión No evaluada N/A	Historia Clínica Sistematizada	Respuesta Parcial Respuesta Completa Mantenimiento Progresión No evaluada
	Sitio de estancia hospitalaria	Se define como el lugar donde el paciente cumple en su mayor tiempo, la estancia hospitalaria.	Cualitativa Nominal	UCI Sala General	Historia Clínica Sistematizada	UCI Sala General
	Estado final del paciente	Se define como el estado vital del paciente en el momento del egreso y cierre de la historia clínica	Cualitativa Nominal	Vivo Fallecido	Historia clínica sistematizada	Vivo Fallecido
Microbiológica	Foco inicial	Se define como el proceso infeccioso primario que desencadena la bacteriemia.	Cualitativa Nominal	Foco Pulmonar Foco gastrointestinal Foco urinario Foco de tejidos blandos Otros No Identificado	Base de datos de laboratorio clínico	Foco Pulmonar Foco gastrointestinal Foco urinario Foco de tejidos blandos Otros No Identificado
	Germen aislado	Se define como el germen epidemiológico de la bacteriemia.	Cualitativa Nominal	Nombre de la bacteria aislada Nombre del hongo aislado	Base de datos de laboratorio clínico	Nombre del germen
	Antibióticos	Se define como los	Cualitativa	Sensible	Base de datos	Aminogluc

	/Antifungicos	antibioticos y/o antifungicos reportados tanto sensibles como resistentes en el antibiograma basados en la MIC (Concentración mínima inhibitoria)	Nominal	Resistente	de laboratorio clínico	Quinolona Sulfamidas Cefalosporina 3a Cefalosporina 2a Cefalosporina 1a Cefalosporina 4ª aminoglicosidos Betalactamicos Carbapenemicos Gliciliclina Lincosamida Antimicoticis Polipeptido Oxazolidona
	Neutropenia	Se define como la presencia de neutrofilos absolutos menor o igual a 500 neutrofilos xmm3 reportado en algún hemograma durante su estancia hospitalaria	Cualitativa	Si no	Historia clínica sistematizada	si no
	Neutropenia febril	Se define como la presencia de neutrofilos absolutos menor o igual a 500 neutrofilos xmm3 reportado en algún hemograma durante su estancia hospitalaria con temperaturas de 38.3°C de manera aislada.	Cualitativa	Si no	Historia clínica sistematizada	si no

8. Resultados

En el presente estudio, se analizó una población de pacientes con alteraciones hematooncológicas. En total, se estudiaron 297 ingresos para hemocultivos de pacientes. De los cuáles, el 56,2% fueron de hombres. Los regímenes contributivo y subsidiado tuvieron la mayor representación, con un 25,9 y 66,7%, respectivamente. La población se caracterizó por presentar comorbilidades, dentro de las más identificadas fueron la diabetes mellitus, la enfermedad crónica renal y la hipertensión arterial (Tabla 3). Al analizar los tipos de neoplasias presentes, se encontró que la leucemia aguda junto al linfoma no Hodgking fueron las más frecuentes 51,9 y 23,9%, correspondientemente (Tabla 4). Si bien se encontró que el 30% de la población, a pesar, de tener bacteremia, no tenía tratamiento instaurado para su enfermedad hematooncológica. Mientras, que el 69% se encontraba recibiendo tratamiento sistémico para su cáncer (Tabla 4). En la mayoría de los pacientes con bacteremia se identificó que se encontraban recibiendo tratamiento de primera línea para su enfermedad hematooncológica, con un 42,7%. Para los de segunda y tercera hubo valores similares en la frecuencia dentro de los pacientes que padecían la bacteremia (Tabla 4).

La población se caracterizó por no tener una condición estable, siendo solamente el 1% el que logró la estabilidad. Mientras, que el 37,7% fue no estadificable, el 31,7 tuvo respuesta parcial y el 24,9% se encontraba en progresión de su enfermedad hematooncológica (Tabla 4).

En el análisis de factores de riesgo, se encontró que el 58,6% desarrolló neutropenia, y que las bacteremias asociadas a los cuidados de la salud correspondieron a un 66% de todos los casos. Otro factor de riesgo para la aparición de gérmenes resistentes fue tener antecedentes de hospitalización previa que se asocia en el 44.1% de los pacientes afectados (44,8%) (Tabla 5).

Mientras, que para el 22,6% fue de origen respiratorio. Se pudo determinar que el origen de las bacteremias presentes en la población fue de tipo institucional (nosocomiales), con un 66% de prevalencia (Tabla 5). Para el 29 %, el tipo de bacteria causante de la bacteremia fue la especie *Escherichia coli*. Otras especies prevalentes identificadas fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Figura 1). Dentro de los estadios clínicos de los pacientes hematoncológicos se pudo evidenciar que los pacientes que no fueron estadificados, así como los que se encuentran con respuesta parcial y en progresión fueron los más susceptibles a presentar la infección (Tabla 4).

Como factor de riesgo identificado en los pacientes hematoncológicos con bacteriemia se documentó el antecedente de hospitalizaciones previas en salas generales en aproximadamente el 44% de estos pacientes, además la asociación de neutropenia y neutropenia febril en más del 50% de los pacientes, respectivamente. El portar dispositivos como catéteres para hemodiálisis o catéteres con reservorio subcutáneo fue otro de los factores asociados en 28 pacientes. El uso de betalactámico previo se identificó en gran parte de los pacientes y el requerimiento de inicio de tratamiento profiláctico asociado a identificación neutropenia, dentro de los fármacos más usados como profilaxis de neutropenia están los antivirales como el aciclovir seguido de antifúngicos como el fluconazol, posteriormente el uso de sulfas y de quinolonas.

En el estudio de los servicios de estancia, se encontró que la hospitalización fue la más prevalente con un 57,2% (Tabla 5). Donde el 50% falleció (Tabla 5). En el total de los pacientes infectados requirieron tratamiento profiláctico en un 31.7% del total de los pacientes, dentro de los cuales, fueron más usado el fluconazol en un 30% y el aciclovir en 30.1%. No se encontró una asociación entre las variables de la edad y el sexo con el tipo de neoplasia hematooncológica desarrollada ($p > 0.05$). Con respecto a la frecuencia de sensibilidad a los diferentes grupos de antibióticos, los Gram negativos presentaron mejor susceptibilidad a los aminoglucósidos, quinolonas, sulfamidas, cefalosporina de segunda, tercera y cuarta generación. Así mismo, a otros betalactámicos y carbapenémicos. Para el

grupo de los Gram positivos, la mejor sensibilidad fue para los glucopéptidos, betalactámicos y las lincosamidas (Tabla 6).

Finalmente, se encontró que los pacientes con leucemia aguda presentaron los mayores niveles de bacteremias causada por distintos patógenos, siendo *E. coli* la más prevalente (Tabla 6). En la frecuencia de la sensibilidad podemos identificar que la sensibilidad para los Gram negativos fue en su mayoría para los aminoglucósidos, sulfas, quinolonas, cefalosporinas en general, así como los carbapenémicos, para los Gram positivos fueron susceptibles en su mayoría a los glucopéptidos. Y el tipo de neoplasia se asoció al tipo de bacteremia desarrollada ($p < 0.0001$) (Tabla 8). Cuando se analizó la tasa de mortalidad asociada a cada infección, se encontró que los patógenos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los más asociados a mortalidad (Tabla 9 y 10). Siendo *Escherichia coli* el principal.

Tablas

Tabla 3. Características sociodemográficas

	N	%
Edad Me (RIC)	51 (38 - 63)	
Sexo		
F	130	43,8
M	167	56,2
RSSS		
Contributivo	77	25,9
Particular	7	2,4
Especial	15	5,1
Subsidiado	198	66,7
Comorbilidades		
Diabetes	15	5,1
HTA	19	6,4
EPOC	5	1,7
VIH	5	1,7
HIPOTIRODISMO	3	1,0
TBC	3	1,0
ERC	37	12,5
Falla cardiaca	5	1,7
ECV	4	1,4
No comorbilidades	0 (0 - 0)	
0	223	75,1
1	55	18,5
2	16	5,4
3	3	1,0

Tabla 4. Características del diagnóstico

	N	%
Tipo Neoplasia		
Leucemia Aguda	154	51,9
Leucemia crónica	9	3,0
Linfoma Hodking	18	6,1
Linfoma no Hodking	71	23,9
Mieloma Multiple	42	14,1
Síndrome Mielodisplásico	3	1,0
Tratamiento Oncológico en Bacteremia		
Sin tratamiento	89	30,0
Combinado	3	1,0
Sistémico	205	69,0
Línea de Tratamiento		
No aplica	81	27,3
Primera	127	42,7
Segunda	46	15,5
Tercera	43	14,5
Estado Clínico actual		
Estable	3	1,0
No estadificable	112	37,7
Progresión	74	24,9
Respuesta completa	14	4,7
Respuesta parcial	94	31,7

Tabla 5. Características, factores de riesgo para Bacteremia y evolución

	N	%
Factores de riesgo		
Hospitalización Previa	131	44,1
UCI previa	5	1,7
Neutropenia	174	58,6
Neutropenia Febril	169	56,9
Bacteremia Institucional	196	66,0
Uso Previo dispositivos	14	4,7
Catéter subcutáneo con reservorio	4	1,3
Otros	10	3,4
Uso betalactámicos previos	57	19,2
Uso profilaxis farmacológica	94	31,7
Aciclovir	92	30,1
Fluconazol	89	30,0
TrimetroprimSulfa	64	21,6
Ciprofloxacina	51	17,2
Foco Inicial		
No determinado	133	44,8
Respiratorio	67	22,6
Urinario	36	12,1
Tejidos blandos	33	11,1
Gastrointestinal	16	5,4
Otro	12	4,0
GRAM		
Negativo	213	71,7
Positivo	75	25,3
Hongos	9	3,0
Servicio Estancia		
Hospitalización	170	57,2
UCI	127	42,8
EH	24 (11 - 45)	
Estado Final		
Vivo	146	49,2
Fallecido	151	50,8

Tabla 6. Frecuencia de sensibilidad por grupos de antibióticos general y estratificado por comportamiento Gram de las bacterias

	TODOS N=297	GRAM (-) N=213	GRAM (+) N=75
AMINOGLUC	213 (71,7)	171 (80,3)	42 (56,0)
QUINOLONA	108 (36,4)	98 (46,0)	10 (13,3)
SULFAMIDAS	99 (33,3)	52 (24,4)	47 (62,7)
CEFA3a	93 (31,3)	91 (42,7)	2 (2,7)
CEFA2a	81 (27,3)	79 (37,1)	2 (2,7)
CEFA1a	65 (21,9)	65 (30,5)	0 (0,0)
GLUCOPEPTIDOS	65 (21,9)	7 (3,3)	58 (77,3)
CEFA4	61 (20,5)	61 (28,6)	0 (0,0)
BETALACTAMICOS	53 (17,9)	35 (16,4)	18 (24,0)
CARBAPENEMICOS	49 (16,5)	49 (23,0)	0 (0,0)
GLICILCICLINA	20 (6,7)	20 (9,4)	0 (0,0)
LINCOSAMIDA	13 (4,4)	0 (0,0)	13 (17,3)
ANTIMICOTICOS	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
POLIPEPTIDO	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
OXAZOLIDONA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MONOBACTAMICOS	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	Leucemia aguda	Leucemia crónica	Linfoma Hodking	Linfoma no Hodking	Mieloma múltiple	Síndrome mielodisplásico	Total
<i>Escherichia coli</i>	38	4	7	21	16	0	86
<i>Klebsiella pneumoniae ssp</i>	38	0	3	5	1	1	48
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	1	0	11	2	0	32
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	0	2	8	4	0	31
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	0	2	1	0	0	11
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	0	5	4	0	10
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	6	0	2	1	0	0	9
<i>Candida spp</i>	5	0	0	3	1	0	9
<i>Staphylococcus spp</i>	4	0	0	1	4	0	9
<i>Streptococcus spp</i>	3	1	0	2	2	0	8
<i>Aeromonas hydrophila/caviae</i>	4	2	0	0	0	1	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	2	4	0	0	7
<i>Bacilos Gram Positivos</i>	4	0	0	0	0	0	4
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	0	0	0	1	2	0	3
<i>Micrococcus luteus.</i>	1	0	0	2	0	0	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	0	0	3	0	3
<i>Alcaligenes faecalis ssp faecalis</i>	2	0	0	0	0	0	2
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0	1	1	2
<i>Salmonella group</i>	1	0	0	1	0	0	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	0	2	0	0	2
<i>Bacillus spp.</i>	1	0	0	0	0	0	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	0	0	0	0	1
<i>Francisella tularensis</i>	0	0	0	1	0	0	1
<i>Granulicatella adiacens.</i>	0	0	0	1	0	0	1
<i>Kocuria rosea</i>	0	0	0	1	0	0	1
<i>Morganella morganii ssp morganii</i>	1	0	0	0	0	0	1
<i>Rhizobium radiobacter.</i>	0	0	0	0	1	0	1
<i>Rothia dentocariosa</i>	0	0	0	0	1	0	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	1	0	0	0	0	1

Tabla 7. Frecuencia de gérmenes aislados de bacteremia por tipo de neoplasia hematooncológica.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	315,187 ^a	216	,000
Razón de verosimilitud	214,017	216	,525

Tabla 8. Prueba de asociación entre bacteremia y tipo de neoplasia.

Patógeno aislado	Fallecido
<i>Escherichia coli</i>	41
<i>Klebsiella pneumoniae ssp</i>	27
<i>Staphylococcus aureus</i>	16
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	8
<i>Candida spp</i>	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
<i>Aeromonas hydrophila/caviae</i>	6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5
<i>Streptococcus spp</i>	5
<i>Bacilos Gram Positivos</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	3
<i>Alcaligenes faecalis ssp faecalis</i>	2
<i>Staphylococcus spp</i>	2
<i>Bacillus spp.</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Francisella tularensis</i>	1
<i>Granulicatella adiacens.</i>	1
<i>Morganella morganii ssp morganii</i>	1
<i>Salmonella group</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	0
<i>Kocuria rosea</i>	0
<i>Micrococcus luteus.</i>	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0
<i>Rhizobium radiobacter.</i>	0
<i>Rothia dentocariosa</i>	0

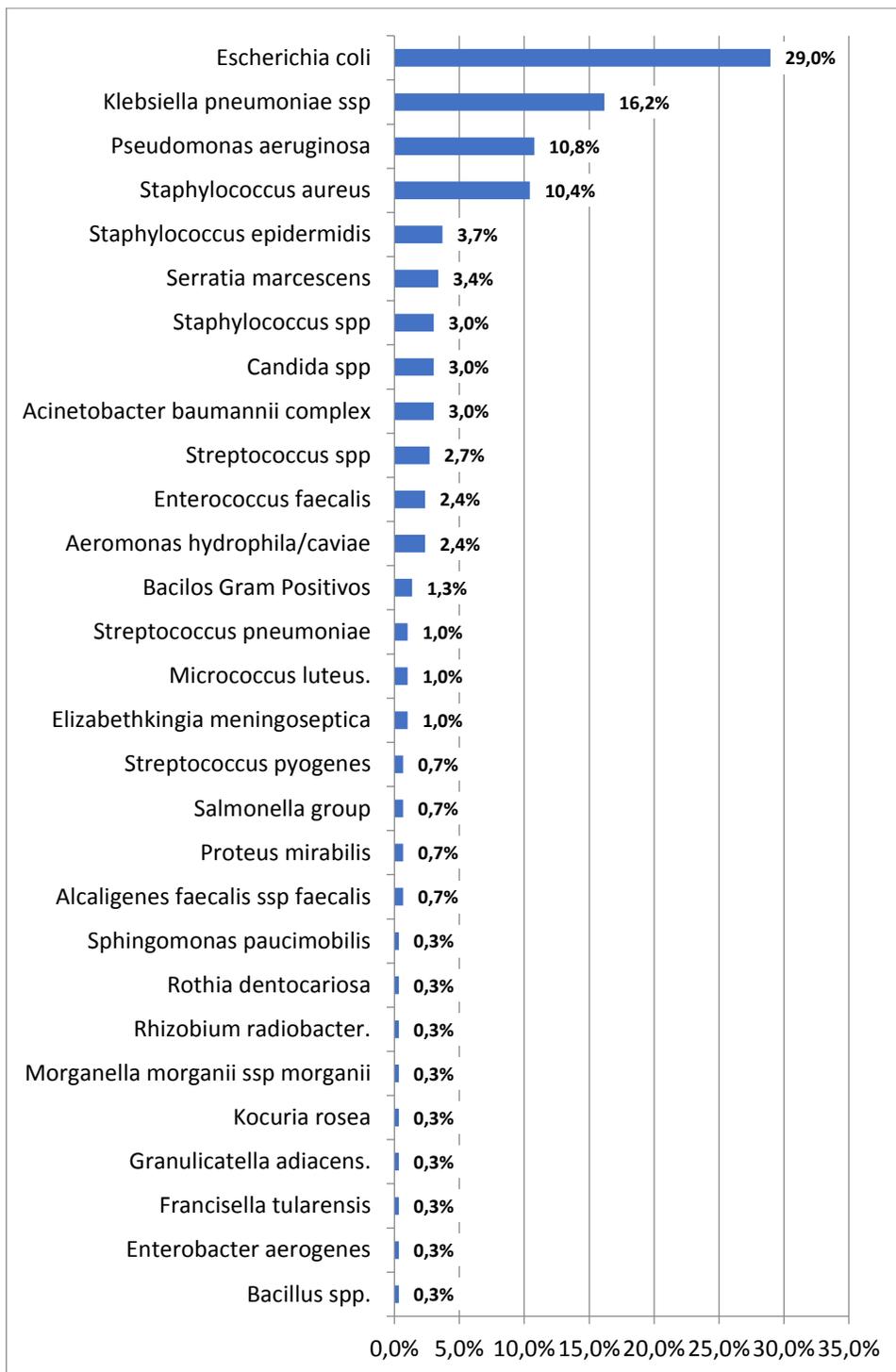
Tabla 9. Relación entre el patógeno causante de bacteremia y la mortalidad.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	60,907 ^a	36	,006
Razón de verosimilitud	78,199	36	,000
N de casos válidos	297		

Tabla 10. Prueba de asociación entre el patógeno causante de bacteremia y la mortalidad.

Figuras.

Figura 2. Gérmenes más frecuentemente aislados en los hemocultivos de los pacientes hemato oncológicos con bacteremias



9. Discusión

En el presente trabajo se encontraron 169 de pacientes desarrollaron neutropenia febril. Siendo mayor que las reportadas para otras zonas del país. Tal es el caso, de lo reportado por Madrid et al²⁴, para poblaciones de Antioquia (N = 43). De acuerdo, a las cifras del instituto nacional de cancerología, en un estudio prospectivo realizado entre Febrero a Agosto del 2003, se presentó en 130 pacientes neutropenia febril²⁵. Es importante resaltar que el presente trabajo tuvo una ventana de tiempo de tres años, siendo, uno de los más extensos hasta ahora realizado en Colombia. Lo cual, brinda mayor solidez sobre la realidad diaria en la población estudiada. Superado por el publicado por Carmona Bayona et al²⁶ en el 2012. Donde se usó una ventana de tiempo de siete años en población de Bogotá.

Se debe resaltar que hubo similitud en torno a la clase de patógeno aislado. Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* 43,4%, *Klebsiella pneumoniae* 17,3% y *Staphylococcus aureus* 8,69%²⁴. Estos hallazgos coinciden con lo reportado en la guía del instituto nacional de cancerología del 2013²⁷. Estos mismos patógenos se han documentado para pacientes de poblaciones de países como México, Perú, Bélgica y la India^{22, 28, 29}. En cuanto al compromiso de tejidos blandos, los niveles encontrados con Antioquia fueron muy cercanos, 12% para la población de Montería, mientras que para la población del interior fue del 11.8%. Este hallazgo fue similar para las vías urinarias²⁴. Esto está en concordancia con lo reportada para poblaciones de la capital del país²⁵. Se documentó bacteriemia primaria en 42 (41,5%) y bacteriemia asociada al catéter en 4 (3,96%). De manera similar a otros estudios, los principales diagnósticos hematológicos fueron LMA, LLA y linfomas^{24, 28-30}.

En este estudio se exploró el estudio de las bacteremias asociadas al desarrollo de la enfermedad hematooncológica, y su impacto en su desarrollo. Los gérmenes *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron los más prevalentes en la población examinada. Lo cual, está en concordancia con otros estudios donde se reportaron como los agentes causantes de bacteremias^{22, 31}. Para gérmenes como *P.*

aeruginosa, es considerada un alto factor de riesgo de bacteremia junto al desarrollo de shock séptico y un índice de APACHE II incrementado, llegando a tener un odd ratio de 3,6³². Lo que implica que la mortalidad esta triplicada en los pacientes que presentan dichas características. Además, el uso de antibióticos no específicos contra *P. aeruginosa*, es considerado como un factor de riesgo para la infección de este patógeno³³. En apoyo a los orígenes de la bacteremia causada por esta bacteria, se encuentra que las hospitalizaciones previas también se considera un factor de riesgo³³. En nuestra población de estudio, el 44% de los pacientes reportaron hospitalización previa. Lo cual, podría explicar parcialmente algunos de los casos de bacteremia que se obtuvieron en los años de estudio. Para *Klebsiella pneumoniae*, se considera que es causante de 2/3 partes de las infecciones del torrente sanguíneo³⁴. Al igual que el estudio de García et al³⁵, donde los pacientes con neutropenia se caracterizaron por tener estos patógenos como causantes de bacteremia, en nuestra población la neutropenia fue frecuente, estando presente la tipo febril. La sepsis y el shock séptico son serios problemas de asistencia sanitaria y afectan a millones³⁵. En el presente estudio, el 50.8% de los pacientes fallecieron. Lo que indica que para nuestra región es un tema relevante para la supervivencia de los pacientes hematooncológicos. El estudio de Callejas-Díaz et al³⁶. Identificó a *P. aeruginosa* como el agente causal de una tasa de mortalidad del 37.3%. Sin embargo, en nuestro estudio, la tasa de mortalidad asociada a este patógeno no superó el 2.7%. Siendo la especie *E. coli*, la más asociada a la mortalidad en pacientes hematooncológicos. Cabe definir las razones que subyacen en que nuestra población fuera más prevalente la mortalidad por *E. coli* que por *P. aeruginosa*. Pero pudiese explicarse por las vías de infección de cada patógeno y si las cepas aisladas en el estudio de Callejas y el nuestro presentaran los mismos mecanismos de resistencia a antibióticos. Lo cual, es un elemento clave en la supervivencia y persistencia del patógeno.

De acuerdo con Escande MC et al, las especies reportadas en este estudio son frecuentes en pacientes oncológicos con tumores sólidos. Se ha descrito una

prevalencia del 11.2% para *E. coli*, del 6.3% para *S. aureus* y un 5.2% para *P. aeruginosa* ³⁷. En nuestro estudio, estas cifras fueron superiores. Lo que podría explicarse a que en los centros médicos donde son atendidos los pacientes tienen menores cuidados de asepsia. La prevalencia de las bacteremias reportadas por nosotros, están más en concordancia con los resultados reportados por Kwon et al³⁸. En su estudio reportan que patógenos como *K. pneumoniae* y *E. coli*, tienen una prevalencia de 13.3 y del 27.6%. De acuerdo, a los autores, las incidencias de estas prevalencias fueron mayores en pacientes que recibían quimioterapia que aquellos que recibieron trasplante de medula ósea. En nuestro estudio esas variables no fueron analizadas para determinar una posible asociación entre los eventos médicos y la incidencia de bacteremias. Sería una recomendación en futuros estudios el poder establecer esa asociación en poblaciones colombianas. De acuerdo con Marin et al^{39, 40}. Estas bacteremias son un factor de riesgo que aumenta la mortalidad en 3.5 veces. Esto supone que el control de los focos de infección constituye un reto esencial para disminuir las tasas de mortalidad en estos pacientes. Uno de los factores asociados al inicio de estas bacteremias es la quimioterapia. Para García et al ³⁵, las infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Staphylococcus aureus* empezaron en los pacientes de 2 a 6 días después de que los pacientes recibieron este tipo de tratamiento. En nuestro estudio, si bien estas especies son las más frecuentes en los casos de bacteremias, no se determinó el inicio de la infección. Lo cual, debe ser una información para considerar para el inicio de tratamientos con antibióticos. Esto ayudaría, en sí, a reducir la duración de las bacteremias producidas por esta clase de patógenos.

Es de destacar que el 66% de los pacientes tuvieron una bacteremia de origen institucional. Lo cual, supone que las instituciones donde se les atienden son un factor de riesgo a analizar en futuros estudios. Esto está aunado a que se necesitan medidas intrahospitalarias dirigidas a reducir la exposición de los pacientes hematooncológicos. Además, el 44% de la población atendida tuvo hospitalización previa, lo que aumenta el nivel de exposición a los gérmenes.

La tasa de mortalidad por bacteriemia en nuestro estudio es más baja que la presentada a la de otros estudios semejantes, incluso en estudios donde se analizaban varios años como en el trabajo presente ²². Esto puede estar influenciado por la baja tasa de comorbilidades que se reportó para toda la población, siendo el 70% no presentaba ninguna. En el presente trabajo no se determinó cuál tipo de linfoma o leucemia estuvo más asociado a la mortalidad. Sin embargo, factores como la edad o el sexo no mostraron ninguna asociación estadísticamente significativa. En otros trabajos, se ha encontrado que las fatalidades más altas se presentaron entre los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, ya sea de estirpe mieloide o linfoide, que habían recibido quimioterapia de reinducción y que padecían bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en episodios de neutropenia febril. En todos estos pacientes se aislaron bacterias *Klebsiella pneumoniae* con BLEE+ ²². En el presente estudio no se reportó el tipo de resistencia desarrollada en las bacteremias de los pacientes.

El tipo de tratamiento oncológico usado en la bacteremia fue el de tipo sistémico, siguiendo la primera línea de tratamiento como más frecuente. En la literatura se reporta que el no uso de glucopéptidos tales como la vancomicina aumentaban la mortalidad en pacientes con bacteriemia por estreptococos alfa-hemolíticos ^{41, 42}. El abordaje combinado que se reporta en el presente trabajo, está en concordancia con las indicaciones para el abordaje de sepsis, cuando se detectan patógenos resistentes BLEE+ ³⁵. En la duración del estudio se evidencia que los pacientes recibieron esta clase de tratamiento. Es importante el tipo de tratamiento que usa, ya que, la terapia antimicrobiana inicial inadecuada se asocia con un resultado adverso en la bacteriemia gramnegativa resistente a los antibióticos, en particular en pacientes con una fuente de bacteriemia de alto riesgo ³². En el estudio de la sensibilidad a los antibióticos, se encontró que los betalactámicos y los carbapenémicos presentaron una frecuencia de sensibilidad del 49 al 53%. Estos datos son de gran importancia clínica, ya que, la literatura sugiere que más

allá de saber iniciar la terapia de medicamentos, es importante saberla ajustar acorde a los perfiles de sensibilización que se van caracterizando ^{43, 44}.

10. Conclusión

En conclusión, se halló mayor prevalencia de los gérmenes Gram negativos en las bacteriemias. No se pudo determinar los mecanismos de resistencia de las especies de gérmenes encontradas. Dado la falta de reportes de concentración mínima inhibitoria en los diferentes antibiogramas reportados, lo cual, ayudaría en un futuro a mejores controles con estos patógenos. La enfermedad hematológica más frecuente fue la leucemia aguda. Esta población resulta ser de muy alto riesgo por la mayor frecuencia de resistencia tipo BLEE+ y por estar asociada a mayor morbimortalidad. Como fortaleza, se encontró que por tratarse de un trabajo observacional donde el investigador no controla las intervenciones realizadas en los pacientes, el estudio refleja lo que ocurre en la práctica diaria.

Bibliografia

1. Bertram, J. S., The molecular biology of cancer. *Molecular aspects of medicine* **2000**, 21 (6), 167-223.
2. Goldsmith, C.; Kalis, J.; Jeffers, K. D., Assessment of Initial Febrile Neutropenia Management in Hospitalized Cancer Patients at a Community Cancer Center. *Journal of the advanced practitioner in oncology* **2018**, 9 (6), 659-664.
3. Oluwole, O. O.; Zic, J. A.; Douds, J. J.; Ann Thompson, M.; Greer, J. P., Cutaneous manifestations and management of hematologic neoplasms. *Semin Oncol* **2016**, 43 (3), 370-83.
4. Chessells, J. M.; Harrison, G.; Richards, S. M.; Bailey, C. C.; Hill, F. G.; Gibson, B. E.; Hann, I. M., Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child* **2001**, 85 (4), 321-5.
5. Bielewicz, B.; Fisher, T.; Waldman, D.; Lerenthal, Y.; Nissenkorn, A.; Tohami, T.; Marek, D.; Amariglio, N.; Toren, A., Acute lymphoblastic leukemia in early childhood as the presenting sign of ataxia-telangiectasia variant. *Pediatr Hematol Oncol* **2013**, 30 (6), 574-82.
6. German, J., Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet Cytogenet* **1997**, 93 (1), 100-6.
7. Shah, A.; John, B. M.; Sondhi, V., Acute lymphoblastic leukemia with treatment-naïve Fanconi anemia. *Indian Pediatr* **2013**, 50 (5), 508-10.
8. Sehgal, S.; Mujtaba, S.; Gupta, D.; Aggarwal, R.; Marwaha, R. K., High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol* **2010**, 53 (1), 63-7.
9. Geriniere, L.; Bastion, Y.; Dumontet, C.; Salles, G.; Espinouse, D.; Coiffier, B., Heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in HIV-seropositive patients. *Ann Oncol* **1994**, 5 (5), 437-40.
10. Terwilliger, T.; Abdul-Hay, M., Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* **2017**, 7 (6), e577-e577.
11. Löwenberg, B., Introduction to a review series on myelodysplastic syndromes. *Blood* **2019**, 133 (10), 1001.
12. Gangat, N.; Patnaik, M. M.; Tefferi, A., Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol* **2016**, 91 (1), 76-89.
13. Mohammad, A. A., Myelodysplastic syndrome from theoretical review to clinical application view. *Oncol Rev* **2018**, 12 (2), 397-397.
14. Li, J.; Smith, A.; Crouch, S.; Oliver, S.; Roman, E., Estimating the prevalence of hematological malignancies and precursor conditions using data from Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Cancer Causes Control* **2016**, 27 (8), 1019-1026.
15. Rajkumar, S. V., Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* **2018**, 93 (8), 1091-1110.
16. Rajkumar, S. V., Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *American journal of hematology* **2016**, 91 (1), 90-100.

17. Ma, X., Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* **2012**, *125* (7 Suppl), S2-S5.
18. Rivas Llamas, J. R., Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología* **2016**, *15* (4), 212-221.
19. Penzak, S. R.; Gubbins, P. O.; Stratton, S. L.; Anaissie, E. J., Investigation of an Outbreak of Gram-Negative Bacteremia Among Hematology-Oncology Outpatients. *Infection Control & Hospital Epidemiology* **2000**, *21* (9), 597-599.
20. Safdar, N.; O'Horo, J. C.; Maki, D. G., Arterial catheter-related bloodstream infection: incidence, pathogenesis, risk factors and prevention. *J Hosp Infect* **2013**, *85* (3), 189-95.
21. Burutaran, M. B.; Guadagna, R.; Grille, S. a.; Stevenazzi, M.; Guillermo, C.; Diaz, L., Results of high-risk neutropenia therapy of hematology-oncology patients in a university hospital in Uruguay. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* **2015**, *37*, 28-33.
22. Hinojosa-Andía, L. J.; Del Carpio-Jayo, D., Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. *Revista Médica Herediana* **2014**, *25*, 22-29.
23. REPÚBLICA, C. D. L. LEY 1388 DE 2010. http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1388_2010.html.
24. Madrid, C.; Díaz, L.; Combariza, J.; Gálvez, K.; Olaya, V.; Ramírez, I.; Donado, J., Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Revista chilena de infectología* **2013**, *30*, 195-201.
25. Jorge, A. C.; Sonia, C.; Carlos, A. G.; Diana, B.; Teresa, M.; Patricia, A., Neutropenia febril en el trópico: una descripción de los hallazgos clínicos y microbiológicos y el impacto de la terapia inapropiada que utilizan en un centro de referencia oncológica en Colombia. *Biomédica* **2013**, *33* (1).
26. Carmona Bayonas, A.; Herrero Martínez, J. A.; Martínez García, J.; Marín Vera, M.; Heras González, M. D. I.; Navarrete Montoya, A., Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología (Barcelona)* **2006**, *29*, 34-46.
27. CANCEROLOGÍA, I. N. D. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. 2013.
28. Gaytán-Martínez, J.; Mateos-García, E.; Sánchez-Cortés, E.; González-Llaven, J.; Casanova-Cardiel, L. J.; Fuentes-Allen, J. L., Microbiological Findings in Febrile Neutropenia. *Archives of Medical Research* **2000**, *31* (4), 388-392.
29. Klastersky, J.; Ameye, L.; Maertens, J.; Georgala, A.; Muanza, F.; Aoun, M.; Ferrant, A.; Rapoport, B.; Rolston, K.; Paesmans, M., Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2007**, *30*, 51-59.
30. Muñoz Maya, O. G.; Rodelo Vélez, A. M.; Carvajal, J. J.; González, J. M.; Jaimes Barragán, F. A., Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia* **2008**, *21*, s9-s9.
31. Rubio, I.; Ferreiro, J.; Pérez, T., Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia febril. *Gaceta Médica de Bilbao* **2004**, *101* (2), 53-58.

32. Kang, C. I.; Kim, S. H.; Park, W. B.; Lee, K. D.; Kim, H. B.; Kim, E. C.; Oh, M. D.; Choe, K. W., Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**, *49* (2), 760-6.
33. Vuotto, F.; Berthon, C.; Lemaitre, N.; Duhamel, A.; Balkaran, S.; Le Ray, E.; Micol, J. B.; Faure, K.; Alfandari, S., Risk factors, clinical features, and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with hematologic malignancies: a case-control study. *Am J Infect Control* **2013**, *41* (6), 527-30.
34. Girometti, N.; Lewis, R. E.; Giannella, M.; Ambretti, S.; Bartoletti, M.; Tedeschi, S.; Tumietto, F.; Cristini, F.; Trapani, F.; Gaibani, P.; Viale, P., *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine (Baltimore)* **2014**, *93* (17), 298-309.
35. García, M. A.; Iglesias, J. C. F.; Rotaeche, A. A.; Sánchez, M. S., Bacteriemia, sepsis y shock séptico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* **2018**, *12* (52), 3066-3075.
36. Callejas-Díaz, A.; Fernández-Pérez, C.; Ramos-Martínez, A.; Muñoz-Rubio, E.; Sánchez-Romero, I.; Vargas Núñez, J. A., Impacto de la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de tercer nivel: mortalidad y factores pronósticos. *Medicina Clínica* **2019**, *152* (3), 83-89.
37. Escande, M. C.; Herbrecht, R., Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study. *Support Care Cancer* **1998**, *6* (3), 273-80.
38. Kwon, J. C.; Kim, S. H.; Choi, J. K.; Cho, S. Y.; Park, Y. J.; Park, S. H.; Choi, S. M.; Lee, D. G.; Choi, J. H.; Yoo, J. H., Epidemiology and clinical features of bloodstream infections in hematology wards: one year experience at the catholic blood and marrow transplantation center. *Infect Chemother* **2013**, *45* (1), 51-61.
39. Marin, M.; Gudiol, C.; Garcia-Vidal, C.; Ardanuy, C.; Carratala, J., Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore)* **2014**, *93* (3), 143-9.
40. Montassier, E.; Batard, E.; Gastinne, T.; Potel, G.; de La Cochetiere, M. F., Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2013**, *32* (7), 841-50.
41. Elting, L. S.; Rubenstein, E. B.; Rolston, K. V.; Bodey, G. P., Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* **1997**, *25* (2), 247-59.
42. Moghnieh, R.; Estaitieh, N.; Mugharbil, A.; Jisr, T.; Abdallah, D. I.; Ziade, F.; Sinno, L.; Ibrahim, A., Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. *Front Cell Infect Microbiol* **2015**, *5*, 11.
43. Kang, C. I.; Kim, S. H.; Park, W. B.; Lee, K. D.; Kim, H. B.; Kim, E. C.; Oh, M. D.; Choe, K. W., Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for

mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**, *48* (12), 4574-81.

44. Cordery, R. J.; Roberts, C. H.; Cooper, S. J.; Bellinghan, G.; Shetty, N., Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* **2008**, *68* (2), 108-15.