



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA
CURSO 2018/2019

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS
Y FACTORES ASOCIADOS A
BACTERIEMIAS EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS

Autora: Mercedes Cantalapiedra Barbosa
Tutor: Carlos Dueñas Gutiérrez
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario

ÍNDICE

1. Resumen	Página 2
2. Introducción	Página 4
3. Objetivos	Página 7
4. Material y métodos	Página 7
5. Resultados	Página 8
6. Discusión	Página 13
7. Conclusiones	Página 17
8. Referencias bibliográficas	Página 18
9. Anexo	Página 21

RESUMEN

Los datos que disponemos en la actualidad, acerca de las bacteriemias en pacientes oncológicos y hematológicos son escasos. Sin embargo, es una realidad importante pues es la principal complicación de estos pacientes. Se ha observado que en los últimos años se ha producido un incremento de la incidencia de las bacteriemias, de hasta un 7,8% en 21 años, debido al desarrollo de bacterias multirresistentes, nuevos antibióticos y avances médicos.

La presencia de ciertos factores de riesgo como la neutropenia, los procesos terapéuticos invasivos, la afectación de barreras, el uso de la quimioterapia y la presencia de catéteres centrales, periféricos y reservorios se relacionan con un aumento de la probabilidad de padecer una infección bacteriémica.

OBJETIVOS

El objetivo del estudio es conocer las características diferenciales de las bacteriemias que afectan tanto a pacientes oncológicos como hematológicos.

Analizaremos y describiremos los principales factores de riesgo asociados a estas bacteriemias, determinaremos los principales microorganismos implicados en la diseminación hematógena, y evaluaremos si tanto el tipo de bacteriemia como la adecuación del tratamiento antimicrobiano tiene alguna implicación en la mortalidad de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo observacional de una serie de casos. El estudio se realizó en 227 pacientes con bacteriemias ingresados tanto en el servicio de Oncología como de Hematología del Hospital Clínico Universitario (HCUV) durante los años 2009 al 2015.

Se recogieron las variables: edad, sexo, afectación, estadiaje, tiempo hasta el diagnóstico, Índice de Charlson, etiología probable, familias de microorganismos, procedimientos terapéuticos invasivos, catéter central, Infección del catéter o reservorio, quimioterapia o radioterapia, transfusiones de plaquetas o concentrados de hemátiles, procedimientos diagnósticos invasivos, neutropenia, afectación de barreras, adecuación de la antibioterapia, tipo de antibioterapia, betalactámicos, duración del ingreso, éxito, mortalidad a los 15 días, mortalidad al año, y se compararon las características entre los pacientes oncológicos y los hematológicos.

RESULTADOS

Se ha observado una mayor incidencia de tumores hematológicos sin incluir los mielomas (55,1%) con un predominio de varones y con una edad media de 63,9 años. La mayoría de ellos presentaban estadios altos de afectación, III/IV, así como un Índice de Charlson elevado.

Los principales factores de riesgo significativos asociados a bacteriemia han sido la presencia de catéter central, el uso de quimioterapia y la realización de procedimientos terapéuticos invasivos. Las bacterias más prevalentes asociadas con las bacteriemias son los Estafilococos (51,5%).

El tratamiento ha sido considerado adecuado en la mayoría de los casos (70,6%). La mortalidad global también ha resultado muy alta, 71,2%, predominando en el grupo de mielomas y otras afectaciones hematológicas con un 80% de fallecimientos.

CONCLUSIONES

- En primer lugar, podemos concluir que las bacteriemias son más prevalentes en el grupo de tumores hematológicos sin incluir los mielomas, frente al resto de grupos, siendo los principales factores de riesgo asociados a la bacteriemia: la neutropenia, el uso de quimioterapia, la mucositis y la necesidad de intervenciones terapéuticas invasivas.
- En general, los cocos Gram positivos son la principal causa etiológica de las bacteriemias en estos pacientes. Por orden de frecuencia destacan en primer lugar las infecciones estafilocócicas. Los bacilos Gram negativos, destacando y sobretodo las Enterobacterias, son la segunda causa de bacteriemia. Observamos una clara diferencia de prevalencia de microorganismos dependiendo de la tipología tumoral, ya que en los tumores sólidos son los microorganismos Gram negativos los más prevalentes.
- En tercer lugar, el tratamiento en la mayoría de los casos es adecuado según los resultados de antibiograma y se realiza principalmente mediante monoterapia, no observándose diferencias significativas de mortalidad en función del tipo de terapia.
- La mortalidad se objetiva en el grupo de pacientes con mielomas y otras afectaciones hematológicas, lo que puede deberse en parte a la mayor edad y comorbilidad de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Bacteriemia, órgano sólido, leucemias y linfomas, mielomas.

INTRODUCCIÓN

Se conoce poco acerca de las características epidemiológicas y etiológicas de las bacteriemias tanto en pacientes oncológicos como hematológicos. Sin embargo, parece que es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes oncológicos y de mayor mortalidad asociada.

Definimos bacteriemia como la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, siendo diagnosticadas mediante la detección en hemocultivos positivos. Pueden ser transitorias, no siendo necesariamente sintomáticas.

Están favorecidas por una multitud de factores de riesgo, tanto intrínsecos, del propio huésped, como extrínsecos o ambientales. Es por tanto, que el concepto de bacteriemia no tiene que ser exclusivamente microbiológico, sino que debe incluir una valoración clínica.

En los últimos años se ha producido un gran cambio en cuanto a la epidemiología, la etiología y las características clínicas de las bacteriemias. La incidencia en la población ha aumentado un 8.7% al año, se ha pasado de 83 a 240 episodios por cada 100.000 habitantes en un periodo de 21 años (1). Estas diferencias parecen estar relacionadas con el aumento de las técnicas invasivas, el incremento de bacterias multirresistentes asociadas al sistema sanitario y al escaso desarrollo de nuevos antibióticos.

Los principales patógenos documentados en los últimos años son Gram positivos o Gram negativos, sin embargo, parece haber diferencias en la etiología dependiendo del área geográfica. Los Gram negativos son más frecuentes en U.S. y América Latina, mientras que los Gram positivos se han presentado con mayor frecuencia en Europa (2).

En cuanto al cáncer, el Instituto Nacional de Cáncer, lo define como "Masa anormal de tejido que, por lo general, no contiene áreas con quistes o líquidas".

En las estadísticas generales para 2018 se estimó que serían diagnosticados 1.735.350 nuevos casos de cáncer en EEUU, con una mortalidad de aproximadamente 609.640.

Los tumores más frecuentes serían en primer lugar, el cáncer de mama, seguido por orden de frecuencia de los cánceres de pulmón, próstata, colon y recto, melanoma de piel, vejiga, el linfoma no Hodgkin, riñón, endometrio, la leucemia, páncreas, tiroides y el hepatocarcinoma. (3)

Como podemos observar, los tumores de órgano sólido son más frecuentes que los tumores hematológicos como las leucemias, los linfomas o los mielomas.

En este grupo de pacientes, las infecciones, como ya hemos mencionado, son una de las principales complicaciones. Las alteraciones que afectan en su sistema inmune, como son los tratamientos inmunodepresores y el aumento de procedimientos a los que son sometidos incrementan el riesgo de padecer bacteriemias.

Vamos a describir con mayor detenimiento los principales factores de riesgo que presentan estos pacientes y que se pueden asociar a la aparición de diseminación hematológica de la infección:

Alteración de la inmunidad (neutropenia)

Se define neutropenia cuando el número absoluto de neutrófilos es $<500/\text{mm}^3$ o aquellos casos con un recuento inferior a $1000/\text{mm}^3$, en los que se espera una rápida caída de estos valores (4). La principal causa de neutropenia es la producida por la administración de quimioterapia antineoplásica, seguido de la radioterapia y de la administración de otros agentes inmunosupresores. Esta afectación es más frecuente en tumores hematológicos que en los tumores sólidos (5) .

Afectación de barreras

La piel y las mucosas son las primeras barreras de defensa de nuestro organismo ante cualquier agente externo. Su integridad es fundamental para evitar infecciones. Hay tratamientos oncológicos que se asocian con afectación de estas barreras dando lugar a mucositis, lo que supondría la puerta de entrada a los microorganismos patógenos al torrente sanguíneo. Además, el propio crecimiento tumoral puede lesionar las mucosas o provocar ulceraciones, permitiendo el paso de los gérmenes al torrente circulatorio.

Tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia

La quimioterapia y radioterapia causan frecuentemente una disrupción de las barreras mucosas. Los agentes quimioterápicos que con más frecuencia causan mucositis son el 5-fluouracilo (5-FU), capecitabina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino y carboplatino. Los taxanos (docetaxel y paclitaxel) y la vinorelbina también se han asociado a mucositis importantes.(5)

Procedimientos invasivos

Las cirugías, la toma de biopsia o las arteriografías, pueden favorecer el desarrollo de las bacteriemias. Hay un mayor riesgo de solución de continuidad debido a las punciones u otros procedimientos agresivos que rompen estas barreras poniendo en contacto las diferentes estructuras, y los materiales que podrían estar contaminados con la sangre y resto de órganos que son estériles.

Presencia de catéter o de reservorio

Son una de las principales vías de entradas a los microorganismos. Además el uso de catéteres endovasculares de una luz o varias o la necesidad de reservorio en pacientes oncológicos es alta. Los principales microorganismos que causan estas infecciones son los que colonizan la piel.

Aproximadamente el 70-80% son Gram positivos, siendo los *Estafilococos* la especie más frecuente (*Estafilococos epidermidis* 30-60% y *Estafilococos Aureus* 15-29%) . Los Bacilos Gram negativos son los siguientes en frecuencia, 20-30%, como *Pseudomonas Aureuginosa*, *Acinetobacter Baumannii* y *Enterobacter sp* (5) y por último se agruparían a los Enterococos y Streptococos.

Las bacteriemias en los pacientes onco-hematológicos tiene una repercusión tanto directa como indirecta a nivel sanitario y económico. Son las principales complicaciones que vamos a ver en estos pacientes y suponen una de las principales causas de retraso de la administración de nuevos ciclos de quimioterapia o radioterapia, de una mayor estancia hospitalaria, de tratamientos subóptimos y de un incremento tanto de la mortalidad como de los costes sanitarios por las necesidades que tienen estos pacientes (2).

La elección de un tratamiento antibiótico adecuado y lo más precoz posible de las bacteriemias en estos pacientes es fundamental para su supervivencia. En general el inicio del tratamiento antibiótico en estos casos es empírico.

La elección de la pauta de tratamiento empírico va a depender de factores epidemiológicos, la toma previa de antimicrobianos, ya sea con intención profiláctica o terapéutica, de la ecología local con sus resistencias y de la existencia o no de previas hospitalizaciones.

Se ha reconocido que un tratamiento empírico inicial con antibióticos de amplio espectro suele cubrir a la gran mayoría de patógenos que pueden estar provocando la infección. Se recomienda ir desescalando la antibioterapia e ir utilizando el menor número de fármacos posibles para evitar el riesgo de desarrollo de resistencias a antibióticos.

OBJETIVOS

- Establecer las características epidemiológicas de los pacientes oncológicos y hematológicos con bacteriemias.
- Realizar una comparativa de las bacteriemias que afectan a los pacientes hematológicos y oncológicos.
- Analizar los factores de riesgo asociados a las bacteriemias en ambos grupos
- Determinar los principales microorganismos asociados a las bacteriemias.
- Analizar el manejo terapéutico y la mortalidad asociada en los pacientes oncológicos y hematológicos con bacteriemias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Para llevar a cabo este trabajo de fin de grado se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo observacional de una serie de casos.

Población objetivo y periodo de estudio

El estudio se realizó en 227 pacientes con bacteriemias ingresados en el servicio de Oncología y Hematología del Hospital Clínico Universitario (HCUV) durante los años 2009 al 2015.

Recogida y tratamiento de datos

Tras obtener la evaluación favorable del Comité Ético de Investigación (CEIC) del Área de Salud Valladolid Este, en la sesión del 21/02/2019 con el código PI 19-1313 se procedió a la recogida de datos.

La recogida de datos se realizó desde el programa informático “Informes Clínicos” del HCUV y la Historia Clínica Física que se ha solicitado en aquellos pacientes en los que faltaban datos almacenados en la plataforma digital.

VARIABLES

Las variables recogidas para cada paciente fueron las siguientes: edad, sexo, afectación, estadiaje, tiempo hasta el diagnóstico, Índice de Charlson, microbiología, familias de microorganismos, procedimientos terapéuticos invasivos, catéter central, Infección del catéter o reservorio, quimioterapia o radioterapia, transfusiones de plaquetas o concentrados de hemáties, procedimientos diagnósticos invasivos, neutropenia, afectación de barreras, adecuación de la antibioterapia, uso de betalactámicos, duración del ingreso, éxitus, mortalidad a los 15 días, mortalidad al año. La definición de cada una de ellas la podemos encontrar en la **Tabla 1**.

RESULTADOS

Características generales de la muestra

La muestra a estudio está formada por 227 pacientes con bacteriemias ingresados en los Servicios de Hematología y de Oncología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La media de edad de nuestra muestra fue de 63,69 años en los hombres y de 60,93 en las mujeres con un leve predominio a favor del género masculino, 123 casos (54,2%).

La afectación de órgano sólido ha supuesto el 28,2% (64) de la muestra, estableciéndose la media de edad en los 64,19 años. Leucemias y linfomas como ya se ha indicado es un 55,1%(125), siendo la media de edad 58,63 años, y por último, el 16,7% (38) son mielomas u otras patologías hematológicas, siendo la media de edad de 71,45 años. **Tabla 2.**

En cuanto al tipo de tumores registrados, la mayoría de los casos pertenecían al grupo de tumores hematológicos sin incluir los mielomas 55,1% (125) con una media de edad de 58,63.

En cuanto al grado de las afectaciones, tanto en órgano sólido como en hematológicas y en mielomas, se presentan en mayor porcentaje estadios III/IV 82,7%. (124 frente a los estadios I/II 17,3% (26 casos) con una $p=0,007$ con un Índice de Charlson alto 85,8%. La mayor diferencia en cuanto a estadiaje se objetiva en tumores de órgano sólido ya que el 83,3% (50) y el 88,7% (63) en leucemias y linfomas el 88,7% se presentan en estadios III/IV. Sin embargo, en los mielomas y otras patologías hematológicas esta diferencia no es tan amplia, siendo la presentación de un 42,1%(8) en estadios I/II y un 57,9% (11) en estadios III/IV.

Factores de Riesgo Asociados

Durante el ingreso se han tenido en cuenta una serie de variables que se han considerado invasivas o que podrían tener relación con la presencia de las bacteriemias en los pacientes.

El 85,5% (194) de los casos precisan del uso de reservorio, mientras que la afectación de las mucosas está presente en menos de la mitad de la muestra 44,5% (98), siendo el porcentaje de neutrófilos en su mayoría normal 37,3% (69).

En el perfil de la muestra los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos son minoritarios, siendo respectivamente 24,5% (56) y 18,5% (42). Estos procedimientos terapéuticos invasivos como intervenciones quirúrgicas, traqueotomías, laparotomías, toracocentesis y drenajes se han realizado en un mayor porcentaje en afectación de órgano sólido 35,9% (23), después en leucemias y linfomas 21,8% (27) y en menor porcentaje en mielomas y otros hematológicos 15,8% (6).

La presencia de reservorio en estos pacientes es mayoritaria con un 85,5% de media. Destaca que en las leucemias y linfomas, el 99,2% (124) de los casos son portadores de reservorio, mientras que en mielomas y otras patologías hematológicas es del 86,8% (33), siendo este porcentaje bastante menor en los tumores sólidos 57,8% (37), $p=0,000$.

La presencia de catéter central se ha observado en el 31,7% (72) de los casos. Se ha documentado infección de los mismos en el 43,9% (43) de los casos. Respecto a los catéteres centrales, los pacientes con leucemias y linfomas son los que más catéteres presentan 42,4% (53), precisando su retirada por sospecha de infección en el 62,3% (33) de los casos.

En tumores de órgano sólido, tan solo, el 23,4% (15) llevan catéter central, siendo menor el porcentaje de retirada de catéter 17,1% (7) por sospecha de infección.

Llama la atención, que los mielomas u otras afectaciones neoplásicas sean los que menor porcentaje de catéter central dispongan 10,5% (4) y los que, en proporción, más se infectan o se retiran 75% (3).

La administración de quimioterapia o radioterapia ha tenido lugar en el 37,9% (86) de los pacientes y la necesidad de transfusiones o concentrados se ha producido en el 39,2% (89) de los casos. En cuanto a la administración de quimioterapia y/o radioterapia, no encontramos diferencias tanto en órgano sólido 46,9% (30) como en leucemias y linfomas 42,4%(53). Siendo mucho menor en los mielomas u otras afectaciones, sólo en un 7,9% (3) de los casos. **Tabla 2.**

		Órgano sólido N (%)	Leucemias y linfomas N (%)	Mielomas y otros N (%)	Total	p
Sexo	Varón	38 (59,4)	64 (51,2)	21 (55,3)	123 (54,2)	0,560
	Mujer	26 (40,6)	61 (48,8)	17 (44,7)	104 (45,8)	
Estadía	I/II	10 (16,7)	8 (11,3)	8 (42,1)	26 (17,3)	0,007
	III/IV	50 (83,3)	63 (88,7)	11 (57,9)	124 (82,7)	
Charlson	Alto	60 (93,8)	101 (81,5)	33 (86,8)	194 (85,8)	0,71
	Medio/bajo	4 (14,2)	23 (18,5)	5 (13,2)	32 (14,2)	
Neutrófilos	Neutropenia	10 (20)	42 (41,2)	9 (27,3)	61 (33,0)	0,114
	Normalidad	22 (44)	34(33,3)	13 (39,4)	69 (37,3)	
	Neutrofilia	18 (36)	26 (25,5)	11 (33,3)	55 (29,7)	
Con reservorio		37(57,8)	124 (99,2)	33 (86,8)	194 (85,5)	0,000
Afectación de mucosas		21 (33,9)	63 (51,6)	14 (38,9)	98 (44,5)	0,055
Procedimientos diagnósticos invasivos		15 (23,4)	22 (17,6)	5 (13,2)	56 (24,8)	0,402
Procedimientos terapéuticos invasivos		23 (35,9)	27 (21,8)	6 (15,8)	42 (18,5)	0,038
Con catéter central		15 (23,4)	53 (42,4)	4 (10,5)	72 (31,7)	0,000
Infección de catéter		7 (17,1)	33 (62,3)	3 (75)	43 (43,9)	0,000
QT/RT		30 (46,9)	53 (42,4)	3 (7,9)	86 (37,9)	0,000
Transfusiones		21 (32,8)	57 (45,6)	11 (28,9)	89 (39,2)	0,085
N Total:					227	

Tabla 2. Características clínicas de la muestra según afectación

Etiología

Los principales microorganismos patógenos causantes de las bacteriemias los hemos clasificado en cinco grupos.

El principal patógeno registrado como causante de las bacteriemias en estos pacientes es el *Estafilococo*, supone un 51,1% (117) del total. Siendo más frecuente en el grupo de mielomas 57,9% (22) y de las leucemias y linfomas 57,6% (72) que en los tumores de órgano sólido, 35,9% (23).

Los siguientes microorganismos en frecuencia son la familia de las Enterobacterias, que incluye sobre todo a *E.Coli*, *Klebsiella* y *Proteus*. Estas representan el 24,2% (55) de las bacteriemias. En este caso, son más frecuentes en la afectación de órgano sólido 37,5% (24), frente a lo que ocurre en mielomas y otros, 23,7% (9) o en leucemias y linfomas 17,6% (22).

Las *Pseudomonas* se encuentran en el tercer lugar de frecuencia siendo la causante de un 9,7% (22) del total de las bacteriemias. Los pacientes más afectados por estas bacterias son los que padecen leucemias y linfomas 11,2% (14), siendo casi igual la afectación en órgano sólido 7,8% (5) que en mielomas 7,9% (3).

Por último, los Estreptococos son los menos frecuentes en la muestra 6,2% (14). Suponen el 10,9% (7) en órgano sólido, el 4,0% (5) en leucemias y linfomas y el 5,3% (2) en mielomas y otros hematológicos.

Etiología

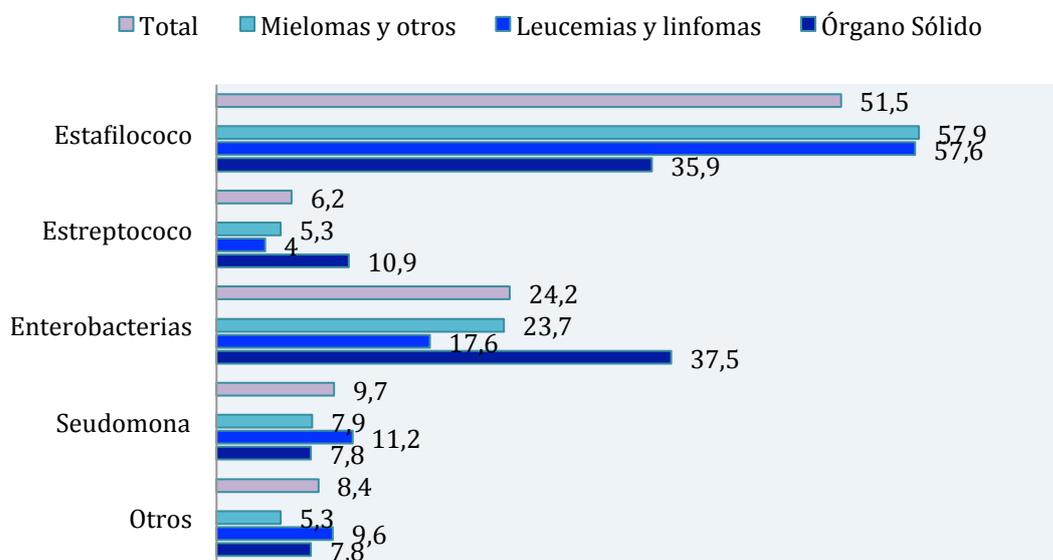


Gráfico 1. Etiología.

La variable "Otros" representa un 8,4% (19) del total de las bacteriemias e incluye los siguientes microorganismos: *Stenotrophomona maltophila*, *Clostridium perfringens*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Corynebacterium sp*, *Corynebacterium jeikeium*, *Fusobacterium nucleatum* y *Moraxella nonliquefaciens*. En órgano sólido hay un 7,8%(5) de pacientes que se encuentran afectados por otras bacterias diferentes a las pertenecientes a las familias anteriores, mientras que en leucemias y linfomas el porcentaje asciende a un 9,6% (12) y en mielomas a un 5,3 (2). **Tabla 3. Gráfico 1.**

	Órgano sólido N(%)	Leucemias y linfomas N(%)	Mielomas y otros N(%)	Total	"p"
Estafilococos	23 (35,9)	72 (57,6)	22 (57,9)	117 (51,5)	0,045
Estreptococos	7 (10,9)	5 (4)	2 (5,3)	14 (6,2)	
Enterobacterias	24 (37,5)	22 (17,6)	9 (23,7)	55 (24,2)	
Pseudomonas	5 (7,8)	14 (11,2)	3 (7,9)	22 (9,7)	
Otros	5 (7,8)	12 (9,6)	2 (5,3)	19 (8,4)	

Tabla 3. Etiología.

Manejo terapéutico

Respecto al tratamiento de los pacientes, se ha considerado en primer lugar los pacientes que reciben monoterapia antibiótica, frente a los que reciben terapia combinada. Analizando los datos objetivamos una tendencia clara a uso de monoterapia antibiótica frente a la terapia combinada

En el grupo de tumores de órgano sólido el 28,1% (16) recibían tratamiento combinado con antimicrobianos frente a la monoterapia con un 71,9% (41).

En leucemias y linfomas la terapia combinada supone el 46,2% (54) y la monoterapia el 53,8% (63). Y en los mielomas y otras afectaciones hematológicas se ha realizado una terapia combinada en el 38,7% (12) de los casos y una monoterapia en el 61,3% (19) restante. **Tabla 4. Gráfico 2.**

Tipo de antibioterapia

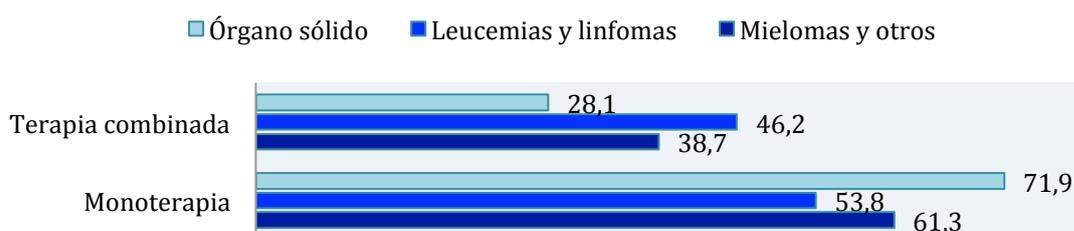


Gráfico 2. Tipo de antibioterapia

	Órgano Sólido N(%)	Leucemias linfomas N (%)	Mielomas otras N (%)	Total	"p"
Terapia combinada	16 (28,1)	54 (46,2)	12 (38,7)	82 (40,0)	0,073
Monoterapia	41 (71,9)	63 (53,8)	19 (61,3)	123 (60,0)	

Tabla 4. Tipo de terapia.

Adecuación del tratamiento

El tratamiento se ha considerado adecuado mayoritariamente en función de la sensibilidad del antimicrobiano frente al microorganismo y su indicación o no en bacteriemia asociada a catéter. En la mayoría de los casos el antimicrobiano elegido se ha considerado que era el adecuado para cubrir la etiología de la bacteriemia 70,6 % (142) frente al 29,45 (59) que se ha considerado inadecuado, con un nivel de evidencia estadísticamente significativo ($p=0,010$).

El porcentaje de adecuación del tratamiento frente a los distintos microorganismos ha sido de un 65,7% (69) frente a *Streptococos*, del 84,6% (11) en *Estafilococos*, del 87,8% (43) para Enterobacterias y del 60% (12) para *Pseudomonas*. **Tabla 5.**

		Adecuado N (%)	Inadecuado N (%)	"p"
Familias	<i>Streptococos</i>	69 (65,7)	36 (34,3)	0,010
	<i>Estafilococos</i>	11 (84,6)	2 (15,4)	
	<i>Enterobacterias</i>	43 (87,8)	6 (12,2)	
	<i>Pseudomonas</i>	12 (60)	8 (40)	
	Otros	7 (50)	7 (50)	
Éxitus		89 (71,2)	36 (28,8)	0,779
Mortalidad al mes		25 (78,1)	7 (21,9)	0,330
Mortalidad al año		56 (74,7)	19 (25,3)	0,510

Tabla 5. Adecuación del tratamiento

Mortalidad

En cuanto a la mortalidad global, observamos que, es más frecuente en el grupo de pacientes con mielomas u otras afectaciones hematológicas 86,8% (33). En el resto de patologías se objetiva una mortalidad del 60,5% (75) para las neoplasias hematológicas y del 59,4% (38) para las afectaciones de órgano sólido con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$).

En cuanto a la mortalidad a los 30 días por grupos etarios, objetivamos que es superior para los pacientes menores de 65 años con mielomas y otras afectaciones hematológicas 40% (4) seguidos de las leucemias y linfomas 14,9% (10) también en menores de 65 años y por último de las afectaciones de órgano sólido 4% (1) en este mismo margen de edad $p=0,025$.

Por último, la mortalidad al año también es superior en los menores de 65 años con afectación de órgano sólido 66,7% (6), sin embargo, en este caso, los resultados no son estadísticamente significativos, $p=0,187$.

Respecto a si existe alguna relación entre la adecuación del tratamiento antimicrobiano y la mortalidad, hemos encontrado que no parece existir relación entre el uso adecuado del antimicrobiano y la mortalidad. En los pacientes que fallecieron al

año, el tratamiento se consideró adecuado en el 71,2% (89) de los éxitos frente no adecuado en el 28,8% (36). En relación a la mortalidad a los 30 días, el tratamiento fue adecuado en el 78,1% (25) de los casos de éxitos y no adecuado en 21,9% (7).

Tabla 6. Gráfico 3.

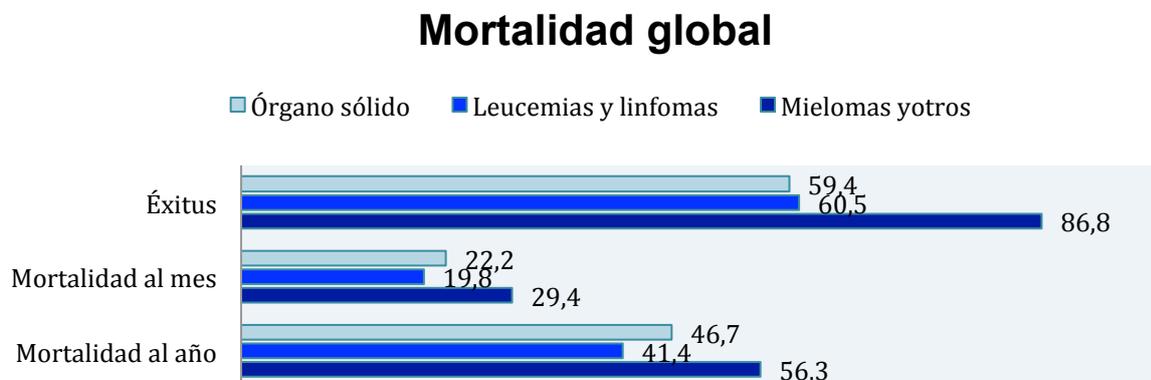


Gráfico 3. Mortalidad global.

		Órgano sólido N (%)	Leucemias y linfomas N(%)	Mielomas y otros N(%)	"p"
Éxitos	< 65 años	15 (57,7)	33 (48,5)	8 (80,0)	0,159
	> 65 años	23 (60,5)	42 (75,0)	25 (89,3)	0,031
	Total	38 (59,4)	75 (60,5)	33 (86,8)	0,007
Mortalidad al mes	< 65 años	1 (4,0)	10 (14,9)	4 (40,0)	0,025
	>65 años	13 (34,2)	14 (25,9)	6 (25,0)	0,629
	Total	14 (22,2)	24 (19,8)	10 (29,4)	0,492
Mortalidad al año	< 65 años	11 (45,8)	23 (35,9)	6 (66,7)	0,187
	> 65 años	17 (47,2)	23 (47,9)	12 (52,5)	0,926
	Total	28 (46,7)	46 (41,1)	18 (56,3)	0,301

Tabla 6. Mortalidad por edad.

Por otro lado, se ha observado que la mortalidad es mayor cuando la infección está causada por enterobacterias, siendo el porcentaje de éxitos de un 29%(69), mortalidad al mes de un 22% (9) y mortalidad al año de un 50% (18).

En cuanto a la adecuación del tratamiento por microorganismos y mortalidad, vemos que porcentaje de éxitos es mayor cuando el tratamiento es adecuado, lo que nos hace pensar que a pesar de administrar los antibióticos de forma correcta, hay otra

serie de factores que influyen en la mortalidad de los pacientes, como pueden ser los propios gérmenes, la patología de base del paciente y la agresividad de los propios tumores. **Tabla 7. Gráfico 4**

Mortalidad por microorganismos

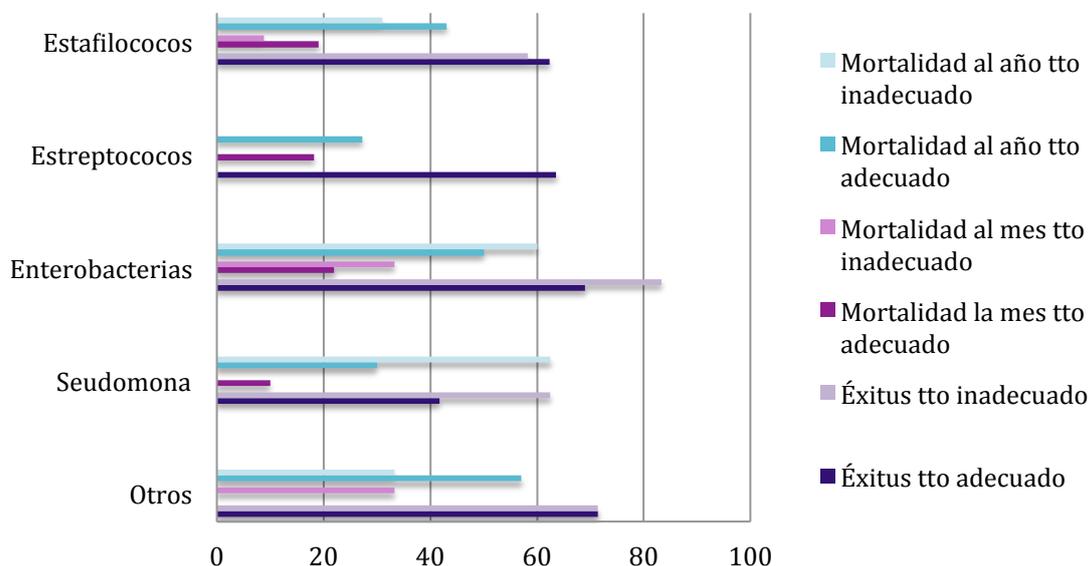


Gráfico 4. Mortalidad por microorganismos y adecuación del tratamiento

		Éxito N (%)	"p"	Mortalidad al mes N (%)	"p"	Mortalidad al año N(%)	"p"
Estafilococos	Tto adecuado	43 (62,3)	0,691	13 (19,1)	0,178	28 (43,1)	0,270
	Tto inadecuado	21 (58,3)		3 (8,8)		9 (31)	
Estreptococos	Tto adecuado	7 (63,6)	0,097	2 (18,2)	0,512	3 (27,3)	0,400
	Tto inadecuado	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Enterobacterias	Tto adecuado	29 (69)	0,471	9 (22)	0,539	18 (50)	0,675
	Tto inadecuado	5 (83,3)		2 (33,3)		3 (60)	
Seudomonas	Tto adecuado	5 (41,7)	0,361	1 (10)	0,357	3 (30)	0,168
	Tto inadecuado	5 (62,5)		0 (0)		5 (62,5)	
Otros	Tto adecuado	5 (71,4)	1	0 (0)	0,097	4 (57,1)	0,391
	Tto inadecuado	5 (71,4)		2 (33,3)		2 (33,3)	

Tabla 7. Mortalidad por microorganismo y adecuación del tratamiento

DISCUSIÓN

En este estudio hemos comprobado que las bacteriemias aparecen con una mayor frecuencia en el grupo de pacientes con linfomas y leucemias sobre los pacientes con mielomas y tumores sólidos; lo que corrobora los datos objetivados en estudios previos (6), que también coincide que son las infecciones más estudiadas frente a la de los pacientes con tumores sólidos (7, 8).

En lo referente a los factores de riesgo como la neutropenia, la presencia de reservorio, la mucositis o la presencia e infección de catéter, objetivamos que estos son más frecuentes en los tumores hematológicos sin incluir los mielomas. Estos datos también coinciden con la información obtenida en diferentes publicaciones donde se indica que las principales factores de riesgo en pacientes con leucemia y linfoma frente a los tumores sólidos son: neutropenia intensa y prolongada, mucositis severa, asociación de neutropenia, mucositis e inmunosupresión celular, diátesis hemorrágicas con afectación cutánea y de mucosas, menor disfunción de órganos y mayor uso de antimicrobianos, de reacciones alérgicas e interacciones (9).

La neutropenia es considerada el principal factor de riesgo frente a una bacteriemia (10), ya sea espontánea o secundaria al uso de agentes quimioterápicos.

Sin embargo, en nuestro estudio el perfil de la muestra presenta un porcentaje de neutrófilos normal, aunque sí se evidencia una mayor afectación de pacientes neutropénicos en leucemias y linfomas. Respecto a la quimioterapia, ha sido administrada con mayor frecuencia en los pacientes con tumores de órganos sólidos que en los que padecen tumores hematológicos, contrariamente a lo reportado en otros artículos (11).

Se considera el factor de riesgo más frecuente de infección, la presencia de catéter central o periférico (11) principalmente en leucemias y linfomas; así como los procedimientos terapéuticos invasivos y las mucositis, ya que al romperse las barreras anatómicas aumenta la probabilidad de invasión de los microorganismos, principalmente aquellos que se encuentran en la flora de la piel y mucosas. (12)

Diferentes publicaciones describen un cambio en el paradigma de la etiología de las bacteriemias en los pacientes oncológicos. Mientras que en décadas anteriores predominaban las infecciones por Gram positivos (13, 14), actualmente se ha objetivado un aumento de la frecuencia de los Gram negativos como causantes de las mismas.

Dentro de los microorganismos Gram negativos destacan como principales patógenos implicados: *E. Coli*, *Klebsiella spp* y *P. Aeruginosa* (15, 16, 17, 18, 19) y de los Gram positivos el *S. Aureus*, siendo variable dependiendo de series la frecuencia tanto de *Estreptococos* como de *Enterococos*.

En nuestro caso y a diferencia de lo reportado en estudios previos, observamos una mayor prevalencia de bacteriemias por microorganismos Gram positivos en los tumores hematológicos, incluyendo los mielomas, siendo el agente causal más frecuente el *Estafilococo*. Esto no ocurre en los casos de bacteriemias asociadas a los

tumores de órgano sólido donde, los gérmenes aislados en mayor proporción son las enterobacterias, pertenecientes al grupo de Gram negativos.

Cuando analizamos en nuestro estudio, la utilización de terapia antibiótica combinada o monoterapia en las bacteriemias de pacientes onco-hematológicos observamos que predomina el uso de monoterapia antimicrobiana frente a la terapia combinada en todos los grupos analizados. Estos datos no vienen a corroborar lo objetivado en la mayoría de los estudios revisados; donde se concluye que, en el tratamiento de las bacteriemias, sobre todo en la neutropenia febril, tradicionalmente se utiliza una terapia combinada, que normalmente consiste en la asociación de un betalactámico y un aminoglucósido o dos betalactámicos. Si bien esto es cierto, también lo es que, en la actualidad, y debido a la mayor disponibilidad de antimicrobianos potentes, seguros y de elevado espectro, se tiende al uso de monoterapia antimicrobiana con carbapenems o con las nuevas cefalosporinas de tercera y cuarta generación que son capaces de cubrir la mayoría del espectro, tanto de Gram negativos como de Gram positivos (10).

Además, la monoterapia presenta ciertas ventajas frente a la terapia combinada como son: la menor toxicidad al usar menos fármacos, una disminución de costes y una posología más simple. Aunque sí que es cierto que, el tratamiento combinado presenta también sus puntos a favor ya que suele ser más bactericida, puede contar con un efecto sinérgico entre los diferentes antimicrobianos administrados y puede condicionar la aparición de menor número de resistencias. Este uso excesivo e indiscriminado en ciertas ocasiones de antibióticos, conduce a un incremento de la resistencia de los microorganismos, pudiendo tener como consecuencia una prescripción antibiótica inadecuada a la hora de la elección del tratamiento (20, 21).

El tratamiento dirigido se ha considerado adecuado en el 70,6% de las muestras obtenidas. Lo que llama la atención es que hasta en un 29,4% de las ocasiones el tratamiento no ha sido el considerado adecuado para el microorganismo causante de la bacteriemia. Este uso incorrecto de antibióticos puede llevar a consecuencias en la morbimortalidad de los pacientes. Pese a ello no se han encontrado diferencias en cuanto a la mortalidad por el tipo de antimicrobiano seleccionado.

La mayor tasa de mortalidad global se ha observado en los pacientes con mielomas y otras afectaciones hematológicas, probablemente debido a que los pacientes diagnosticados con esta patología eran aquellos de mayor edad y por consiguiente presentar una patología de base más grave. Este dato es discordante con los resultados obtenidos en otras publicaciones donde la mortalidad es mayor en los pacientes con leucemias y linfomas que habían recibido quimioterapia de reinducción (22, 23, 24).

Los microorganismos más patógenos han resultado ser las Enterobacterias y “otros” en la que incluíamos a gérmenes como *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Corynebacterium sp* etc. Según diferentes estudios, la incidencia del *Acinetobacter baumannii* se ha incrementado en los últimos años de igual modo que la frecuencia de multirresistencias. En pacientes oncológicos ha aumentado la resistencia de este germen a los carbapenems, siendo una posible causa junto con las comorbilidades de estos pacientes de la elevada mortalidad a la que se asocian estos patógenos (6, 25, 26).

Por otro lado, los ingresos de larga duración, el uso previo de antibióticos, los sondajes y el desarrollo de resistencia a vancomicina, predisponen las bacteriemias por Enterococos, aumentando su incidencia y por tanto su mortalidad. (27)

Las limitaciones del estudio derivan principalmente de los sesgos derivados de la recogida de datos ya que se trata de un estudio retrospectivo. No toda la información estaba digitalizada siendo necesario recurrir a la revisión de las historias clínicas en papel, donde no siempre se encontraban los datos necesarios.

Además, se ha reflejado discordancia clínico-microbiológica, ya que la evolución de los pacientes no siempre era equivalente al antibiograma. Pudiendo deberse a la existencia de bacteriemias polimicrobianas no detectadas.

CONCLUSIONES

En primer lugar, podemos concluir que las bacteriemias son más prevalentes en el grupo de tumores hematológicos sin incluir los mielomas, frente al resto de grupos, siendo los principales factores de riesgo asociados a la bacteriemia: la neutropenia, el uso de quimioterapia, la mucositis y la necesidad de intervenciones terapéuticas invasivas.

En general, los cocos Gram positivos son la principal causa etiológica de las bacteriemias en estos pacientes. Por orden de frecuencia destacan en primer lugar las infecciones estafilocócicas. Los bacilos Gram negativos, destacando y sobretodo las Enterobacterias, son la segunda causa de bacteriemia. Observamos una clara diferencia de prevalencia de microorganismos dependiendo de la tipología tumoral, ya que en los tumores sólidos son los microorganismos Gram negativos los más prevalentes.

En tercer lugar, el tratamiento en la mayoría de los casos es adecuado según los resultados de antibiograma y se realiza principalmente mediante monoterapia, no observándose diferencias significativas de mortalidad en función del tipo de terapia.

La mortalidad se objetiva en el grupo de pacientes con mielomas y otras afectaciones hematológicas, lo que puede deberse en parte a la mayor edad y comorbilidad de estos pacientes.

Por último, los microorganismos que se asocian con mayor morbi-mortalidad han resultado ser las enterobacterias, probablemente debido al aumento de su incidencia y a su patrón de resistencias en nuestro hospital.

Tras la realización del presente estudio, considero que en la actualidad no se dispone de suficiente información acerca de este tema, por lo que sería conveniente seguir investigando en este campo con el fin de conocer mejor la etiología y el desarrollo de esta patología y poder de esta forma conseguir un mejor abordaje terapéutico con el fin de la mejora en la atención a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- (2) Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. 2018.
- (3) Instituto Nacional de Cáncer. Estadísticas del Cáncer. 2018; Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>.
- (4) Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in risk score: 10 years of use identifying low- risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:1487-95.
- (5) Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. 2017 2016.
- (6) Alexander Gil-Peña J. Cambios en epidemiología de bacteriemia de pacientes con cáncer: Una revisión sistemática de la resistencia a antibióticos- Actualización Universidad Nacional de Colombia; 2017.
- (7) Chizuka A, Suda M, Shibata T, et al. Difference between hematological malignancy and solid tumor research articles published in four major medical journals. *Leukemia*. 2006;20:1655–7.
- (8) Avritscher EB, Cooksley CD, Rolston KV, et al. Serious postoperative infections following resection of common solid tumors: outcomes, costs, and impact of hospital surgical volume. *Support Care Cancer*. 2014;22:527–35.
- (9) Fortún J. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. 2004;27:17-31.
- (10) Maldonado Regalado MS. Infecciones en el paciente oncológico. 2013;69 (3):140-154.
- (11) Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. 2017 2016
- (12) Rolston KV, Mihu C, Tarrand JJ. Current microbiology of percutaneous endoscopic gastrostomy tube (PEG tube) insertion site infections in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2011;19:1267–71.
- (13) Schelenz S, Nwaka D, Hunter PR. Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(6):1431–8.

- (14) See I, Freifeld AG, Magill SS. Causative Organisms and Associated Antimicrobial Resistance in Healthcare-Associated, Central Line-Associated Bloodstream Infections From Oncology Settings, 2009-2012. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1203–9.
- (15) Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, Tansarli GS, Dimopoulou D, Kofteridis DP, et al. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support care cancer*. 2013;21(9):2521–6.
- (16) Bastug A, Kayaaslan B, Kazancioglu S, But A, Aslaner H, Akinci E, et al. Emergence of multidrug resistant isolates and mortality predictors in patients with solid tumors or hematological malignancies. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(10):1100 – 7.
- (17) Babu KG, Lokanatha D, Lakshmaiah K, Suresh Babu M, Jacob L, Bhat G, et al. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary cancer institute in South India: A timeline of clinical and microbial trends through the years. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016;37(3):174–82.
- (18) Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014;69(5):417–23.
- (19) Aydemir H, Piskin N, Kokturk F, Gökmen A, Akduman D. Health-care associated bacteremia in geriatric cancer patients with febrile neutropenia. *J Geriatr Oncol*. Elsevier Inc.; 2013;4(2):190–5.
- (20) Casellas JM. Informe del Comité de Resistencia a anti-bacterianos de la API período 2003-2004. *Rev Panam. Infectol* 2004; 6: 28-30.
- (21) Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. *Arch Argent Pediatr* 2003; 101: 270-95.
- (22) Hinojosa-Andía LJ, Del Carpio-Jayo D. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. 2014;25 (1).
- (23) Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA, et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003; 82 (S2):S127-S132.
- (24) Díaz-Mediavilla J, Lizasoain M. Epidemiología de infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(S5):7-13.
- (25) Rosa RG, Goldani LZ, Dos Santos RP. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: A cohort study. *Am J Infect Control*. Elsevier Inc; 2014;42(1):74–6

- (26) Rosa RG, Dos Santos RP, Goldani LZ. Mortality related to coagulase-negative staphylococcal bacteremia in febrile neutropenia: A cohort study. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25(1):14–7.
- (27) Cattaneo C, Antoniazzi F, Tumbarello M, Skert C, Borlenghi E, Schieppati F, et al. Relapsing bloodstream infections during treatment of acute leukemia. *Ann Hematol.* 2014;93(5):785–90.
- (28) Bin Nafisah S, Ahmad M. Ommaya reservoir infection rate: a 6-year retrospective cohort study of Ommaya reservoir in pediatrics. *Childs Nerv Syst.* 2015;31:29–36.
- (29) Kara Ö, Zarakolu P, Aşcıoğlu S, Etgül S, Uz B, Büyükaşık Y, et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Dis (Auckl).* 2015;(May):1–8.
- (30) Cobo Reinoso J, Pujol Rojo M, Rodríguez Baño J, Salavert Letí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. 2006.
- (31) Pérez-García A, Beunza JJ, Gea A, Landecho MF, Mauleón E, Del Pozo JL. Predictors of mortality and poor outcome in cancer patients with *E. faecium* bloodstream infection. 2015.
- (32) Peralta SG, Salzman TC, García JJG, et al. Criterios de riesgo de bacteriemia en el paciente oncológico neutropénico febril pediátrico. 2005;7:165.
- (33) Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma. Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. 2014;31 (6).

ANEXO

VARIABLE	DEFINICIÓN
Edad	Variable cuantitativa continua que se recodificó como variable dicotómica estableciendo el punto de corte a los 64 años.
Sexo	Variable cualitativa nominal.
Afectación	Inicialmente se establecieron cinco categorías: órgano sólido, leucemias, linfomas, mielomas y otras patologías hematológicas. Sin embargo, con el fin de aumentar la potencia estadística se han reagrupado en tres categorías: 1) órgano sólido, 2) leucemias y linfomas, 3) mielomas y otras patologías hematológicas.
Estadaje	Se recogió como variable cualitativa nominal al establecer dos grupos: 1) Estadio menor o igual a dos, 2) Estadio 3 o 4. Esta clasificación se basa en la estadificación del sistema TNM para muchos tipos de tumores.
Tiempo hasta el diagnóstico	Variable cuantitativa continua. Calculado en días a partir de la fecha de ingreso y la de diagnóstico de la bacteriemia.
Índice de Charlson	Evalúa la esperanza de vida a los 10 años en función de la edad en el momento de la evaluación y de las comorbilidades del sujeto. Se establecieron tres categorías como variables cualitativas nominales en la recogida de datos: Baja, media y alta, que fueron recodificadas como baja/intermedia y alta.
Microbiología	Variables cualitativas nominales. Se establecieron cuatro grupos: Gram positivas aerobias, Gram positivas anaerobias, Gram negativas aerobias, Gram negativas anaerobias. Hace referencia a una clasificación útil en microbiología como primera aproximación a la diferenciación bacteriana, para determinar el tipo de bacteria y el posible tratamiento.
Familias de los microorganismos	Variables cualitativas nominales. Se han incluido cinco categorías: Estafilococos, Estreptococos, Enterococos, Pseudomonas y otros. Son las familias de los principales microorganismos causantes de las bacteriemias encontradas en los pacientes.
Procedimientos terapéuticos invasivos	Se han recogido como variables cualitativas nominales. Dentro de procedimientos terapéuticos invasivos durante el ingreso se han considerado: laparotomía, traqueotomía, trasplantes, intervenciones quirúrgicas, toracocentesis, drenajes, colocación de stents, sondajes urinarios o rectales y diálisis.
Catéter Central	Variable cualitativa binaria.
Infección de catéter o reservorio	Variable cualitativa binaria.
Quimioterapia/Radioterapia	Variable cualitativa binaria. Se considera positivo siempre y cuando la administración del tratamiento haya sido durante el periodo de ingreso.
Transfusiones de	Variable cualitativa binaria. La administración ha tenido que suceder durante

plaquetas o centrados de hematíes	el periodo de ingreso.
Procedimientos diagnósticos invasivos	Variable cualitativa binaria. Se han considerado como procedimientos diagnósticos invasivos durante el ingreso: biopsias, colonoscopias, gastroscopia, flebografía, CPRE, coronariografía, toracoscopia, broncoscopia.
Neutropenia	Variable cualitativa nominal. Inicialmente se recogieron los datos como porcentaje de neutrófilos en el momento de diagnóstico de la bacteriemia. Posteriormente se han establecido tres grupos: 1) Neutropenia, porcentaje inferior a 43%, 2) Valores normales entre 43% y 75% , 3) Neutrofilia, valores superiores al 75%.
Afectación de barreras (mucositis)	Variable cualitativa binaria.
Tipo de antibioterapia	Variable cualitativa binaria. Se han establecido dos categorías; monoterapia y terapia combinada.
Adecuación del tratamiento	Variable cualitativa binaria. Se ha considerado un tratamiento adecuado el que por su espectro antibiótico cubre el germen causal y se considera eficaz en la bacteriemia.
Betalactámicos	Variable cualitativa binaria. Con cuatro categorías, los principales tipos de betalactámicos; penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactams.
Duración del ingreso	Variable cuantitativa discreta. Desde la fecha de ingreso hasta la fecha del alta.
Éxito	Variable cuantitativa binaria.
Mortalidad a los 15 días	Variable cuantitativa binaria.
Mortalidad al año	Variable cuantitativa binaria.

Tabla 1. Variables de la muestra.