

Neumonía nosocomial (NN) en pacientes con neoplasias hematológicas (NH)

Lucía Martínez-Hernández^{1,2*}, Diana Vilar-Compte¹, Patricia Cornejo-Juárez¹ y Patricia Volkow-Fernández¹

¹Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología; ²Servicio de Infectología, Hospital Español de México (adscripción actual). Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La neumonía nosocomial en pacientes con NH tiene una mortalidad hasta del 90%. Existen pocos estudios que reporten la incidencia de NN en pacientes con NH. **Objetivo:** Describir la epidemiología y curso clínico de la NN en una cohorte de pacientes hemato-oncológicos. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, en pacientes con NH y NN de enero de 2011 a diciembre de 2012. **Resultados:** Se documentaron 105 NN, 51 leucemias (48%) y 45 linfomas (43%); 50 (48%) en recaída o progresión. La mediana de días para desarrollo de NN fue de 13 (IQ 6-20). El 60% tenía neutropenia grave. El síntoma más frecuente fue fiebre en 73 (70%). El 100% tenía infiltrados por tomografía, en 45 (43%) sugestivos de infección fungica. Siete (7%) tuvieron micosis pulmonar invasiva comprobada, posible 9 (9%) y probable 45 (43%). Se tomaron 99 cultivos; 30 (67%) de los hemocultivos fueron positivos, y 31 (71%) de los cultivos de expectoración. El 60% de las bacterias gramnegativas y 50% de las grampositivas fueron multirresistentes. El principal germe aislado fue E. coli, 19 (30%). Aspergillus spp ocupó el tercer lugar como agente causal y tuvo la mayor mortalidad. La mortalidad atribuible fue de 50%, y del 73% en pacientes con ventilación mecánica (VM) ($p = 0.001$). **Conclusiones:** Observamos una alta mortalidad en pacientes con NH y NN. Se requiere incrementar la sospecha clínica de NN en pacientes que reciben quimioterapia mielotóxica, establecer un abordaje diagnóstico microbiológico estandarizado, tomografía computarizada (TC) de tórax e introducir nuevas técnicas diagnósticas.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia hematológica. Neumonía nosocomial. Neutropenia. Micosis.

Abstract

Introduction: Nosocomial pneumonia (NP) in patients with hematological malignancies (HM) has an attributable mortality over 90%. There are few studies that report the incidence of nosocomial infections in patients with HM. **Objective:** To describe the epidemiology and clinical course of NP in a cohort of patients with hematologic malignancies. **Material and methods:** Single-center study of patients with leukemia, lymphoma or multiple myeloma diagnosed with NP, hospitalized between January 2011 and December 2012. **Results:** One-hundred and five NP were recorded: 51 leukemias (48%) and 45 lymphomas (43%); 50 (48%) were in relapse or progression. Median days for NP development were 13 days (IQ 6-20). Sixty percent of the patients had severe neutropenia. The most frequent symptom was fever 73 (70%). CT scan showed infiltrates in 100%

Correspondencia:

Lucía Martínez Hernández
Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología (INCan)
San Fernando, 22
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan
C.P. 14080, Ciudad de México, México
E-mail: luciamh82@gmail.com

Fecha de recepción: 15-10-2015
Fecha de aceptación: 19-10-2015

of cases; 45 (43%) with findings suggestive of invasive fungal infection. Seven (7%) had confirmed invasive fungal infection, possible 9 (9%) and 45 (43%) probable. There were 99 cultures taken, 30 blood cultures (67% were positive) and 31 sputum (71% positive). Sixty percent of Gramnegative bacteria were multi-drug resistant and 50% of the Grampositive, E. coli, 19 (30%) was the most frequent isolated, Aspergillus spp. was the third, but the one with the highest associated mortality. Attributable mortality for pneumonia was 50% and 73% in patients that required mechanical ventilation ($p = 0.001$). **Conclusions:** We observed a high mortality rate in patients with HM and NP. Standardized diagnostic routes are needed for patients with HM with suspicion of pneumonia. Novel diagnostic techniques to enhance Aspergillus and respiratory viruses diagnosis should be introduced in this setting. (Gac Med Mex. 2016;152:465-72)

Corresponding author: Lucia Martínez Hernández, luciamh82@gmail.com

KEY WORDS: Hematologic malignancies, Nosocomial pneumonia. Neutropenia. Fungal infections.

Introducción

En la última década ha habido grandes avances en el tratamiento de pacientes con NH, ello ha tenido como resultado un incremento en la supervivencia global, sin embargo los esquemas de quimioterapia altamente mielotóxicos exponen a los pacientes a períodos prolongados de neutropenia y al riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas graves y a sufrir infecciones graves con incremento en la morbimortalidad, días de estancia intrahospitalaria y costos de atención médica¹.

En el 40 a 60% de los pacientes con neutropenia febril, el pulmón se encuentra afectado y la neumonía es la primera causa de muerte. En 90% de los enfermos con NH que fallecen se diagnostica neumonía, en 50% es hallazgo del estudio de autopsia².

Los factores de riesgo para NN en pacientes con NH son: el tipo y duración del inmunocompromiso, la enfermedad de base, las comorbilidades, los esquemas de tratamientos previos, el uso de antibióticos previos (como profilaxis o como tratamiento), corticosteroides, antiácidos, y mucositis, aunado a la exposición ambiental de diversos patógenos. Las remodelaciones intrahospitalarias, la falta de mantenimiento de los sistemas de aire acondicionado y la ausencia de filtros HEPA incrementan el riesgo^{3,4}.

Existen pocos estudios que reporten la incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes con NH, la información disponible en general proviene de estudios en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) o brotes de influenza nosocomial^{5,6}.

En México, se diagnosticaron 10,400 casos nuevos de NH en 2002, 80% requirieron quimioterapia altamente ablativa. No existen reportes de la epidemiología, microbiología o curso clínico de la NN en pacientes adultos con NH ni la mortalidad asociada.

En el paciente con cáncer se ha disminuido la mortalidad, en la mayor parte de los centros oncológicos, sin embargo la frecuencia de infecciones adquiridas en el hospital se ha incrementado⁷. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), entre el 2000 y el 2011 se observó un incremento de 9.4 veces en la razón de incidencia de NN en los pacientes con NH del INCan. El objetivo de este estudio fue conocer la epidemiología, evolución y desenlaces de la NN en pacientes del INCan de México.

Material y métodos

El INCan es un hospital en la Ciudad de México, para pacientes adultos con cáncer, cuenta con 135 camas, 34 para enfermos hemato-oncológicos, una unidad de trasplante de médula ósea con tres camas de aislamiento total y dos de aislamiento parcial.

Anualmente ingresan 130 casos de leucemias agudas, 36 leucemias crónicas, 250 linfomas y 60 mielomas múltiples. El pabellón de hemato-oncología no tiene sistema de aire acondicionado.

Se incluyeron pacientes con NH hospitalizados entre enero de 2010 y diciembre de 2012, con diagnóstico de NN establecido por el Comité de Control y Vigilancia de Infecciones Nosocomiales del INCan. Se definió NN como aquella infección pulmonar que ocurrió después de 48 horas de la admisión hospitalaria, de acuerdo a los criterios establecidos por el Centro para el Control de las Enfermedades de los EE.UU. (CDC)^{8,9}. No se incluyeron pacientes internados en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron como número y proporción, las variables continuas como media \pm desviación estándar o mediana (rango IQ 25 y

75%) de acuerdo con su distribución. La razón de incidencia se estimó por el número de NN por 100 egresos hospitalarios del pabellón de hemato-oncología, la tasa de incidencia se calculó como el número de NN por 1,000 días-paciente de hospitalización en riesgo.

Se realizó un análisis univariado de acuerdo con el tipo de variables, utilizando t de Student o prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas, y chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para las variables nominales. Se cuantificó la asociación de variables de riesgo mediante la razón de momios (RM) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y muerte. Las variables con $p \leq 0.15$ se introdujeron a un modelo de regresión logística condicional. Se consideró estadísticamente significativo $p \leq 0.05$. Para el análisis estadístico se utilizó Stata ver.12.0.

Resultados

Se identificaron 105 episodios de NN, con una razón de incidencia por 100 egresos de 4.34 en 2011 y 4.5 en 2012, y una incidencia de NN por 1,000 días-paciente de 5.2 en 2011, y de 4.5 en 2012. No se documentaron variaciones estacionales.

Cincuenta y cinco (52.4%) fueron hombres, la media de edad fue 40 años ± 18.5 . La comorbilidad más frecuente fue diabetes mellitus (DM) en 11 pacientes (11%). El diagnóstico de ingreso más frecuente fue la leucemia aguda en 48 pacientes (46%), 53 (50%) nunca habían recibido tratamiento al momento de la hospitalización en la que desarrollaron NN. Los motivos de ingreso fueron: Aplicación de quimioterapia en 38 (37.2%) y neutropenia febril en 15 (14%). Los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron: Hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, mesna y metrotexato) en 20 (19%) e IDAFLAG (fludarabina, dosis altas de citarabina, idarubicina y factor estimulante de colonias granulocíticas) en 19 (18%). En la tabla 1 se muestran las características basales de la población.

La mediana de días de estancia hospitalaria previa al diagnóstico de NN fue de 13 días (IQ 6-20), 63 (60%) pacientes cursaron con neutropenia grave (< 500 cels/ mm^3) y fiebre, con una mediana de 6 (IQ 0-9.5) días de neutropenia previa al desarrollo de NN.

La mediana de días al desarrollo de NN después del último día de aplicación de quimioterapia fue de 12 días (IQ 4-23). En el último mes, 56 pacientes (54%) habían estado hospitalizados, y 46 (85%) habían recibido antibióticos durante la hospitalización previa.

Doce pacientes (11.4%) habían recibido profilaxis antimicrobiana, 6 con amoxicilina/clavulanato y 6 con ciprofloxacino; 17 (16.2%) aciclovir y 29 pacientes (27.6%) fluconazol profilácticos.

La figura 1 muestra la prevalencia de signos y síntomas al momento del diagnóstico de NN, de acuerdo a la presencia o no de neutropenia grave. El síntoma más frecuente fue la fiebre en 73 (70%) pacientes, sin diferencia en pacientes con o sin neutropenia grave (39 [37%] vs. 61 [58%], respectivamente, $p = 0.15$).

En todos los pacientes se tomó radiografía de tórax: 48 (46%) tuvieron consolidación lobar, 28 (26%) infiltrado intersticial, 21 (19%) neumonía de focos múltiples, 10 (93.3%) derrame pleural y en 23 (21%) no se observaron alteraciones. A 99 pacientes (93.3%) se les practicó TC, todos tuvieron hallazgos anormales: 39 (37.1%) consolidación lobar y 21 (20%) nódulos pulmonares. Cuarenta y cinco (43%) tuvieron hallazgos sugestivos de infección fungica: los nódulos bilaterales en 28 pacientes (62%) fueron el hallazgo más frecuente (Fig. 2).

Se tomaron algún tipo de cultivos en 65 (66%) pacientes ($n = 99$) al momento de la sospecha de NN. La figura 3 muestra el número y tipo de estudios microbiológicos practicados: 45 hemocultivos, 30 (67%) desarrollaron algún microorganismo: 13 (44%) cocos grampositivos (CGP) y 17 (56%) bacilos gramnegativos (BGN).

De los aislamientos de CGP en sangre 6 (46%) fueron *Staphylococcus aureus*, 50% meticilino resistentes (SARM); 7 (54%) *Enterococcus faecium*, 30% resistentes a vancomicina (EVR). De los aislamientos por BGN, en 13 (76%) se identificó *Escherichia coli*, 68% de estas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE); 2 (12%) *Pseudomonas aeruginosa*, ambas multidrogo resistentes (MDR resistentes a carbapenémicos, sensibles solo a colistina y tigeciclina); y 2 (12%) *Klebsiella* spp, 1 (50%) productora de BLEE.

Se realizaron 51 cultivos de expectoración (48.6%): 37 (71%) desarrollaron algún germe patógeno. Seis CGP (16%), todos los *Staphylococcus aureus* fueron SARM. Veinticuatro (64%) aislamientos de BGN: 9 (37%) *Acinetobacter baumanii*, 68% de estos MDR, solo sensibles a colistina; 6 (25%) *Escherichia coli*, 33% productoras de BLEE; 6 (25%) *Klebsiella pneumoniae*, 50% BLEE, y 4 (13%) *Pseudomonas aeruginosa*, todas MDR. Se aislaron 7 *Aspergillus* spp (20%).

En 9 pacientes se realizó lavado bronquioalveolar (LBA): 4 (55.5%) muestras no tuvieron desarrollo, en 2 (22%) se aisló *S. aureus*, en 2 (22%) *P. aeruginosa*, y en 1 (11%) *E. fecalis*.

Tabla 1. Características generales de la población (n = 105)

Variable		n (%)
Edad años ± DE		40 ± 18.5
Sexo	Hombres	52
Diagnóstico hematológico	Linfoma no Hodking	37
	Leucemia linfocítica aguda	25
	Leucemia mielocítica aguda	21
	Mieloma múltiple	8
	Linfoma de Hodking	4
	Leucemia granulocítica crónica	1
Estado de la enfermedad	Recente diagnóstico	50
	Recurrencia de enfermedad	48
	Progresión de la enfermedad	9
	Recuperación	6
Periodo de quimioterapia	Inducción a la remisión	52
	Segunda línea	19
	Sin quimioterapia	11
	Mantenimiento	9
	Tercera línea o más	5
Motivo de ingreso	Aplicación de quimioterapia	37
	Fiebre y neutropenia	14
	Insuficiencia respiratoria	12
	Hemorragia	8
	Desequilibrio hidroelectrolítico	6
Comorbilidades	Ninguna	63
	Diabetes mellitus tipo 2	11
	Hipertensión arterial sistémica	6
	VIH	3
	Cáncer previo	4

Se realizaron cinco biopsias pulmonares: 3 (60%) no tuvieron desarrollo, en una (20%) se identificó SARM y en la otra (20%) *S. epidermidis*.

Se administró tratamiento antifúngico con anfotericina B de oxicolato a 55 pacientes y durante su evolución 39 (55.5%) recibieron voriconazol. De estos, 45 (81%) tenían alteraciones tomográficas sugestivas de infección fúngica. Se solicitaron 15 estudios de galactomanano sérico, 9 (60%) con resultado positivo (> 0.5 UI). Cinco pacientes (60%) de los que tuvieron aislamiento de *Aspergillus* spp en expectoración tuvieron alteraciones tomográficas sugestivas de micosis. Seis (80%) de los pacientes que tuvieron aislamiento de *Aspergillus* spp tuvieron otro aislamiento microbiológico, en todos los casos fue un BGN.

La media de estancia hospitalaria posterior a la NN fue de 20 días (± 19), con un total de 35 (± 23) días. Cuarenta y dos (40%) pacientes requirieron VM, 44 (42%) aminas vasoactivas y 31 (28.6%) traslado a la

unidad de cuidados intensivos (UCI), de estos 21 (67%) fallecieron ($p = 0.01$) y 31 (73%) de los pacientes que requirieron VM ($p = 0.001$) y 6 (80%) en los que se aisló *Aspergillus* spp en expectoración ($p = 0.05$). De los pacientes con tubo endotraqueal 27 fueron trasladados a la UCI (4 ± 8 días promedio), la media de días de intubación fue de $4 (\pm 8)$, 38 (90%) necesitaron apoyo vasopresor y 31 pacientes (73%) fallecieron como consecuencia directa de la infección, con una estancia intrahospitalaria promedio de 36 (± 24) días.

Hubo un total de 53 (52%) defunciones como consecuencia directa de la NN.

En el análisis multivariado se encontraron como variables asociadas a mortalidad: VM (RM: 4.6; IC 95%: 1.2-16; $p = 0.01$), DHL mayor a 250 UI al ingreso (RM: 3.3; IC 95%: 1.2-9.4; $p = 0.01$) y haber recibido una segunda línea de quimioterapia (RM: 2.7; IC 95%: 1.0-7.2; $p = 0.05$).

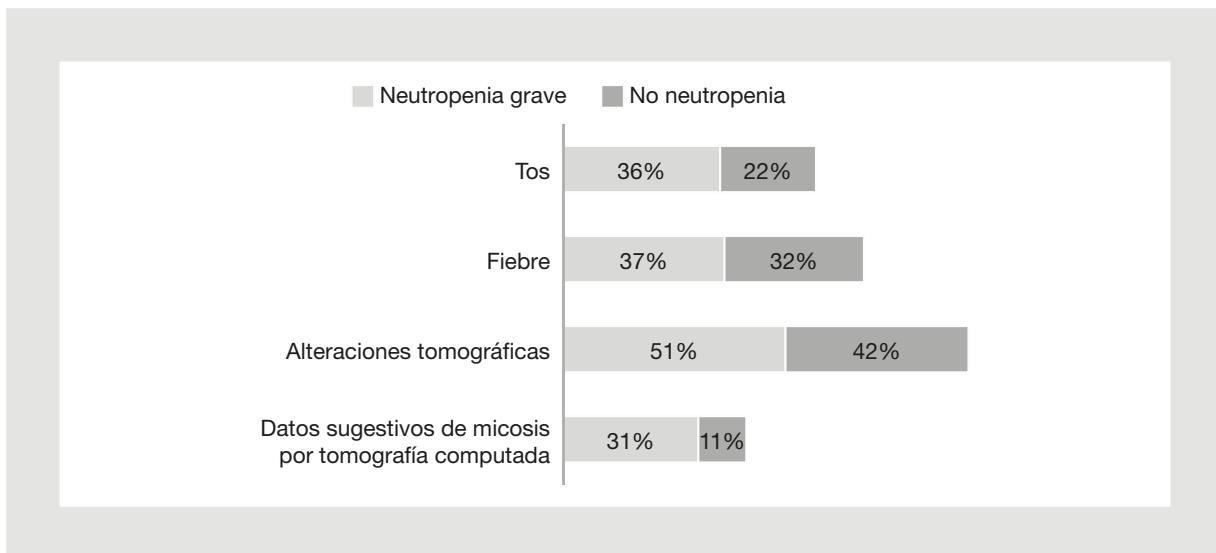


Figura 1. Signos y síntomas al diagnóstico, de acuerdo a la presencia de neutropenia ($n = 105$).

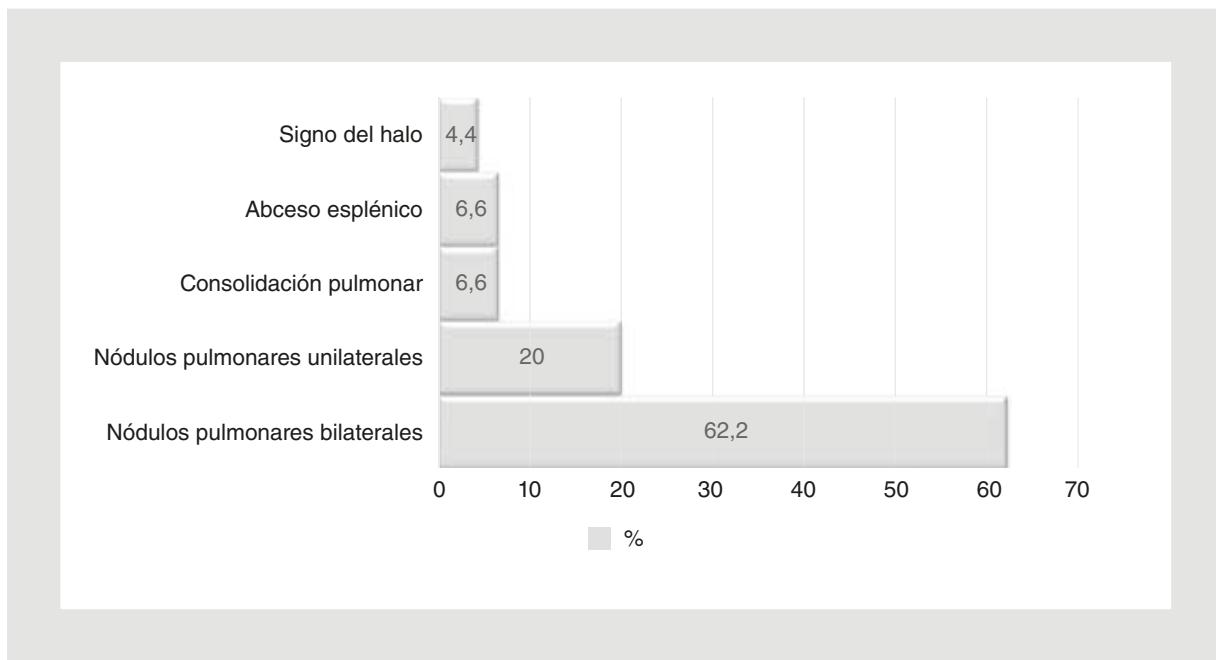


Figura 2. Alteraciones tomográficas sugerivas de micosis ($n = 45$).

Discusión

La NN es una complicación con alta mortalidad en los pacientes con NH, usualmente asociado a neutropenia grave. Dentro de la patogénesis de esta, contribuye el daño secundario a la quimioterapia en el pulmón¹⁰⁻¹². Existen pocos reportes acerca de la incidencia, factores de riesgo y desenlaces de pacientes con NN

y NH. No existen algoritmos diagnósticos ni terapéuticos que hayan sido validados ya que la epidemiología de la flora patógena puede variar de país a país, por regiones y por tipo de hospital⁵. Es por eso que aunque nuestro estudio tiene varias limitantes, por ser retrospectivo, unicéntrico y en un periodo de tiempo donde había un acceso limitado a métodos diagnósticos con mayor rendimiento para infecciones fúngicas, como el

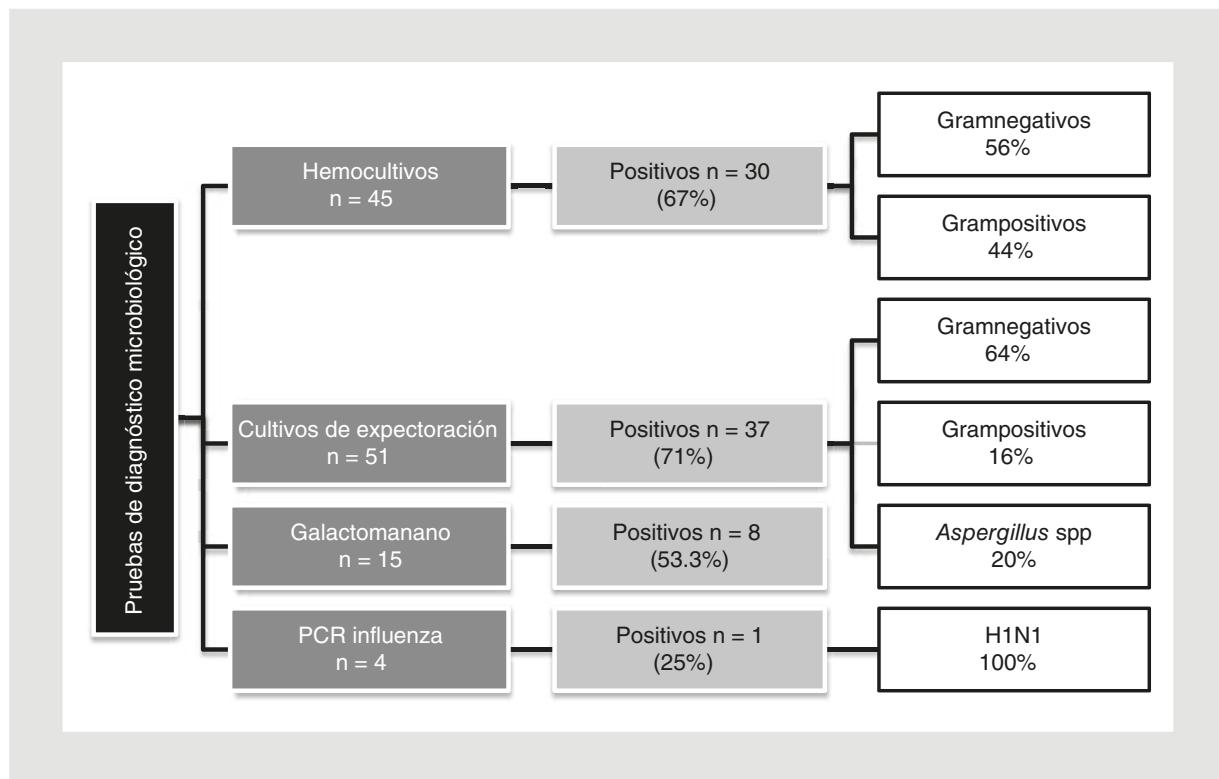


Figura 3. Estudios microbiológicos en 105 pacientes con neoplasias hematológicas y neumonía nosocomial.

galactomanano sérico, aporta información valiosa por tratarse de experiencia nacional, en un centro con alta concentración de pacientes con NH.

La incidencia de NN ha sido reportada en estudios de 9.7 por 1,000 días paciente en cuartos sin equipo de presión positiva. En este estudio, la incidencia fue de 5.2 y 4.5 por 1,000 días paciente en 2011 y 2012, respectivamente¹³. En nuestro medio, hasta ahora, no se cuenta con cuartos con presión positiva.

La mayoría de los pacientes tenían diagnósticos de leucemias agudas, casi la mitad estaban en segunda línea de tratamiento e ingresaron a hospitalización para aplicación de quimioterapia altamente mielotóxica (Hiper-CVAD o IDAFLAG). Ambos esquemas producen neutropenias profundas y prolongadas (mayor a 10 días).

Uno de los principales problemas en pacientes con NH y NN es la dificultad para identificar los agentes causales, lo cual puede subestimar la incidencia de ciertos patógenos como causa de estas infecciones, en especial los virus¹⁴.

La presentación de la neumonía puede ser sutil, y con frecuencia los pacientes solo presentan fiebre asociada a neutropenia sin signos o síntomas respiratorios ni de respuesta inflamatoria sistémica. Los

signos observados en la radiografía de tórax simple pueden ser desde una consolidación focal franca, hasta mínimas alteraciones, o incluso no observarse cambios, como sucedió en el 21% de los pacientes en esta serie. Los infiltrados pueden progresar de manera rápida a cambios difusos o multifocales compatibles con síndrome de distrés respiratorio, de ahí la necesidad de repetir la radiografía en pacientes inestables¹⁵.

La TC de alta resolución de pulmón es una herramienta diagnóstica fundamental en el paciente inmunosuprimido con sospecha de infección respiratoria baja, tiene alto valor predictivo negativo, además permite identificar lesiones susceptibles de ser biopsiadadas; inclusive por punción guiada¹⁶.

En este estudio la TC fue anormal en todos los pacientes en quienes se realizó, y fue la herramienta más utilizada para establecer el diagnóstico de posible aspergilosis pulmonar invasiva (API). Está descrito que en estadios tempranos de la enfermedad, la TC puede mostrar infiltrados pulmonares hasta en 50% de pacientes con radiografía de tórax normal, ayudando a determinar si existe la necesidad de realizar estudios posteriores como broncoscopía o biopsia pulmonar¹⁷.

En los pacientes con NH y fiebre, se requiere establecer una ruta diagnóstica y terapéutica temprana para lograr un resultado favorable en el paciente¹⁸. Es indispensable realizar hemocultivos y cultivos de expectoración en sospecha de NN antes del inicio de antibióticos. En esta serie solo 66% de los pacientes tenía algún estudio de abordaje microbiológico, solo en 42% se tomaron hemocultivos, y únicamente en 49% cultivos de expectoración. Los gérmenes encontrados con mayor frecuencia fueron los BGN. Lo que sí destaca fue la alta prevalencia de cepas multirresistentes en los diferentes aislados clínicos. En un estudio de la Universidad de Texas que incluyó 3,451 pacientes, se documentó la etiología infecciosa únicamente en 27% de los episodios¹⁹. En esta serie el rendimiento diagnóstico de los hemocultivos y cultivos de expectoración fue de 60%, valor superior a lo reportado en la literatura.

En la última década los patógenos multirresistentes han cobrado importancia como agentes de infecciones nosocomiales en pacientes con NH. El uso de antibióticos de amplio espectro asociados al tratamiento empírico de los episodios de fiebre y neutropenia ha llevado a la selección de patógenos multirresistentes, especialmente en el medio hospitalario, que hoy constituye un problema de salud pública¹³. El uso extendido de antibióticos de amplio espectro contra BGN, así como de catéteres de larga estancia, han condicionado un aumento en las infecciones por microorganismos grampositivos a partir de la década de 1990²⁰. Se ha reportado un incremento significativo en la incidencia de patógenos como SARM y EVR en varios centros²¹.

En nuestra serie 60% de los BGN fueron resistentes (68% de *E. coli* aisladas de sangre y 33% en expectoración fueron BLEE), 68% de los aislamientos de *A. baumanii* y 100% de *P. aeruginosa* fueron MDR. En relación con los CGP, 30% de los *E. faecium* fueron EVR y 50% de *S. aureus* fueron SARM.

En el INCan se ha reportado que 64% de los aislamientos de *E. coli* en sangre de paciente con NH son BLEE, con una tendencia creciente a partir del primer aislamiento en 2005. El principal factor de riesgo identificado en esta serie fue la exposición previa a cefalosporinas²².

En este grupo de pacientes, 20% de los cultivos de expectoración tuvieron desarrollo de *Aspergillus* spp, porcentaje menor a lo reportado en otras series, donde hasta en 57% de pacientes con leucemias y NN tuvieron aislamientos de *Aspergillus* spp²³. El cultivo de expectoración tiene una eficacia diagnóstica baja,

ya que 70% de los cultivos de expectoración de pacientes con API se reportan negativos²⁴. Por otra parte todos los pacientes con aislamiento de *Aspergillus* spp en expectoración tuvieron una determinación de galactomanano positiva, con una eficacia diagnóstica del 100%. La sensibilidad del galactomanano sérico se ha informado en 70% y la especificidad en 89% para API²⁵, un estudio reciente reportó sensibilidad de 100% de galactomanano en LBA²⁶. Cabe destacar que no se tenía disponible esta prueba durante el primer año de este estudio.

Un alto porcentaje de pacientes (n = 48, 51%) cursaron con trombocitopenia, lo que dificultó la realización de procedimientos invasivos. Se realizaron un total de nueve LBA y cinco biopsias pulmonares, tres de ellas guiadas por TC; en todos los casos contribuyeron al diagnóstico etiológico.

De acuerdo con los criterios revisados de EORTC/MSG para el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas²⁷; siete (7%) infecciones fúngicas fueron comprobadas, 9 (8.5%) probables y 45 (43%) posibles. El abordaje diagnóstico con las nuevas técnicas moleculares como PCR, galactomanano sérico o en LBA fue en general subóptimo por no estar disponibles; ello explica por qué tuvimos pocos casos comprobados de API (n = 7,7%).

Es reconocido que pacientes con signos tempranos de infección, si el tratamiento antimicrobiano es inadecuado en las primeras 48 horas, tienen mayores tasas de mortalidad, aunque se realice el cambio por un antibiótico útil basado en los datos microbiológicos⁵. En esta serie los pacientes que recibieron un tratamiento adecuado a los aislamientos microbiológicos tuvieron 40% menos de mortalidad ($p = 0.01$). En total 27 (29%) pacientes requirieron ser trasladados a la UCI por complicaciones infecciosas, 67% de estos fallecieron. Shuster, et al. también reportaron una mortalidad elevada, 80% en pacientes con NN y NH que requirieron atención en UCI²⁸.

En esta serie la mortalidad asociada a NN fue del 50%. En un estudio de 65 pacientes, se identificó que los factores de riesgo para mortalidad por NN fueron: neoplasia de base, aspergilosis invasiva comprobada, la necesidad de utilización de aminas vasoactivas y VM invasiva. La presencia de 3 factores son predictores de un desenlace fatal²⁹. En esta serie el factor de riesgo mayormente asociado a muerte fue la utilización de VM (RM: 4.6; IC 95%: 1.2-16; $p = 0.01$). Múltiples estudios han intentado determinar las mejores estrategias para la prevención de neumonías bacterianas, fúngicas y virales en pacientes hematológicos sin que

se haya encontrado alguna estrategia que haya mostrado eficacia; por ello mientras no se cuente con medidas preventivas específicas los esfuerzos deben dirigirse a poder establecer un diagnóstico temprano. Para esto se requiere la sospecha clínica y un abordaje diagnóstico en pacientes con fiebre y/o neutropenia, como factores de riesgo ya reconocidos, aun cuando no presenten síntomas respiratorios. El abordaje o la ruta diagnóstica que proponemos incluye la toma de hemocultivos y cultivos de expectoración y TC de alta resolución de tórax. En pacientes con infiltrados pulmonares nuevos debe realizarse broncoscopia con LBA, con toma de cultivos para piógenos, micobacterias y hongos, y estudio histopatológico.

Proponemos que se realice TC cuando se sospecha NN en todos los pacientes con NH por su alto valor diagnóstico en API. También consideramos que debe tomarse antígeno sérico de galactomanano una vez por semana en pacientes hospitalizados en quienes se espera un periodo de neutropenia prolongado y para pacientes con lesión pulmonar nodular en la TC; si las condiciones del paciente lo permiten realizar biopsia de esta.

Bibliografía

- Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14:320-4.
- Rossini F, Verga M, Piotelli P, et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica.* 2000;85:1255-60.
- Poletti V, Costabel U, Semenzato G. Pulmonary complications in patients with hematological disorders: pathobiological bases and practical approach. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:439-44.
- Cooper EE, O'Reilly MA, Guest DJ, Dharmage SC. Influence of building construction work on Aspergillus infection in a hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:472-6.
- Chen CS, Boeckh M, Seidel K, et al. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:515-22.
- Girmenia C, Martino P. Pulmonary infections complicating hematological disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:445-57.
- Sammon J, Trinh VQ, Ravi P, et al. Health care-associated infections after major cancer surgery: temporal trends, patterns of care, and effect on mortality. *Cancer.* 2013;119:2317-24.
- Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.
- Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1997;46:1-79.
- Poletti V, Salvucci M, Zanchini R, et al. The lung as a target organ in patients with hematologic disorders. *Haematologica.* 2000;85:855-64.
- Trisolini R, Lazzari Agli L, Poletti V. Bronchiolocentric pulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2000;85:1097.
- Agostini C, Chilosi M, Zambello R, Trentin L, Semenzato G. Pulmonary immune cells in health and disease: lymphocytes. *Eur Respir J.* 1993;6:1378-401.
- Engelhart S, Glasbacher A, Exner M, Kramer MH. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:244-8.
- Rolston KV. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:218-23.
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildnerberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:1347-53.
- Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2007;45:e101-4.
- Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest.* 1987;92:95-9.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-60.
- Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999;29:490-4.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:427-31.
- Carriatà J, Rosón B, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med.* 1998;158:868-72.
- Cornejo-Juárez P, Pérez-Jiménez C, Silva-Sánchez J, et al. Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One.* 2012;7:e35780.
- Huoi C, Vanhems P, Nicolle MC, Michallet M, Benet T. Incidence of hospital-acquired pneumonia, bacteraemia and urinary tract infections in patients with haematological malignancies, 2004-2010: a surveillance-based study. *PLoS One.* 2013;8:e58121.
- Tang CM, Cohen J. Diagnosing fungal infections in immunocompromised hosts. *J Clin Pathol.* 1992;45:1-5.
- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417-27.
- Penack O, Rempf P, Graf B, Blau IW, Thiel E. Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management. *Ann Oncol.* 2008;19:984-9.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
- Schuster DP, Marion JM. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. Outcome in patients with hematologic malignancy. *Am J Med.* 1983;75:402-8.
- Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer.* 1994;73:2296-304.